Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Pharmakokinetisches Verhalten von ^{3}H-g-Strophanthin bei lingualer Applikation an der Ratte

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jürgen Brock
1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Pharmakokinetisches Verhalten von ^{3}H-g-Strophanthin bei lingualer Applikation an der Ratte

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jürgen Brock
1982

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent gez.: Prof. Dr. Greeff

Korreferent gez.: Prof. Dr. Jesdinsky

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methodik	3
2.1	Substanzen	3
2.2	Tiermaterial	4
2.3	Versuchsvorbereitung	5
2.4	Untersuchungsmaterial	5
2.4.1	Blutentnahme	5
2.4.2	Untersuchte Organe	6
2.4.3	Zusätzliche Organuntersuchungen	6
2.4.4	Galle	6
2.4.5	Harn	7
2.5	Aktivitätsbestimmung	7
2.6	Auswertung	8
2.7	Statistische Bearbeitung	9
2.7.1	Serumkinetik	9
2.7.2	Clusteranalyse	9
3.	Ergebnisse	11
3.1	Wiederfindungsrate, Resorption	11
3.2	Serumkinetik	13
3.3	Organkonzentrationen	15
3.3.1	Amalgamierende Clusteranalyse	21
3.3.2	K-Means-Clustering	23
3.4	Gewebeanreicherung gegenüber dem Serum	26
4.	Diskussion	28
5.	Zusammenfassung	37
6.	Literaturverzeichnis	38
7.	Danksagung	40
8.	Lebenslauf	41
9.	Anhang Tabellen	42 - 85
10.	Anhang Abbildungen	86 - 111

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0029

1. Einleitung

Die intravenöse Therapie mit g-Strophanthin spielt seit den Untersuchungen A. FRÄNKELs [1] eine wichtige Rolle. Die therapeutische Breite von g-Strophanthin ist ebenso wie die anderer Herzglykoside relativ gering; für die therapeutische Anwendung ist daher eine individuell angepaßte Dosierung erforderlich, wofür die Kenntnis pharmakokinetischer Parameter von großer Bedeutung ist.

g-Strophanthin wird bei oraler Gabe auf Grund seiner physiko-chemischen Eigenschaften (Hydrophilie) nur ungleichmäßig und unvollständig resorbiert; klinisch ist der therapeutische Erfolg daher unsicher. Dennoch wird die "orale" Applikation von g-Strophanthin in Schrifttum und Vorträgen gelegentlich empfohlen; die behaupteten klinischen Erfolge konnten jedoch mit naturwissenschaftlichen Methoden bislang nicht gesichert werden.

Die Untersuchungen von M.v. ARDENNE [2,3] über die Resorption von g-Strophanthin bei lingualer Verabfolgung weckten erneutes Interesse für die "orale" Applikation. Einerseits bestätigte v. ARDENNE mit seinen Ergebnissen an der Ratte und am Menschen die Unsicherheit der Resorption bei oral-enteraler Gabe

UNIV. LEIPZIG

von g-Strophanthin, andererseits fand er jedoch weit bessere Resorptionsbedingungen und damit nachweisbare pharmakologische Wirkungen, wenn er g-Strophanthin (in oleophiler Phase) lingual, d.h. auf den Zungengrund, auftrug. Innerhalb der ersten Minute nach Applikation von ^{3}H-markiertem g-Strophanthin konnte er an der Ratte einen hohen Anstieg der Radioaktivität im Blutplasma nachweisen. Beim Menschen fand er eine Verkürzung der QT_c-Zeit im EKG als Zeichen der Glykosidwirkung bei sublingualer Gabe hochkonzentrierter oleophiler g-Strophanthin-Lösungen.

Diese Befunde könnten, falls sie reproduzierbar sind, für die therapeutische Anwendung von g-Strophanthin von Bedeutung sein. So stellten wir uns die Aufgabe, das pharmakokinetische Verhalten, also Resorption, Organverteilung und Elimination von lingual verabreichtem ^{3}H-g-Strophanthin an der Ratte exakt zu bestimmen mit dem Ziel, die Frage der Eignung einer lingualen Verabreichung für die therapeutische Anwendung von g-Strophanthin zu klären.

2. Material und Methodik

2.1 Substanzen

^{3}H-g-Strophanthin: MW: 584,7
von Fa. NEN, Boston
Produkt-Nr.: NET 211
gelöst in Äthanol/Benzol (9:1)
Charge 500 - 245:
spez. Reinheit: 99 %
spez. Aktivität: 14,4 Ci/mmol
Charge 1162-062:
spez. Reinheit: 98 %
spez. Aktivität: 19,3 Ci/mmol

Äthylurethan: MW: 89,09
Merck, Darmstadt, Prod.-Nr. 8490

Äthanol 96 %: Merck, Darmstadt, Prod.-Nr. 972

Liquemin ®
(Natriumheparinat): von Hoffmann-La Roche AG,
Grenzach-Wyhlen

Tissue-
Solubilizer TS 1: Koch Light Lab. Ltd.

PSC-Scintilla-
tionsflüssigkeit: Amersham-Searle, Amersh.

2.2 Tiermaterial

Ratte: Stamm: Wistar (HAN Wistar II), SPF
Züchter: Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover
Geschlecht: ♂
Gewicht: 140 g - 288 g ($\bar{x}$ = 204 g)
Anzahl der Versuchstiere: 24

Haltungsbedingungen: Raumtemperatur: 18 - 22°C
Luftfeuchtigkeit: nicht stabilisiert

Fütterung: Altromin 1324
Trinkwasserzugabe ad lib.
Futterentzug: 16 h vor Versuchsbeginn

Narkose: Äthylurethan 1,245 g/kg
(als 25 %-Lösung in aqua demin.)
Applikation: i.p.

Applikation: Lingual

Applizierte Radioaktivität: 50 µCi

Dosis: Bei Charge 500 - 245 (spez. Aktivität 14,4 Ci/mmol) wurden 2 µg g-Strophanthin verabfolgt (Tiere 1 - 18);
bei Charge 1162-062 (spez. Aktivität 19,3 Ci/mmol) wurde 1,5 µg g-Strophanthin verabfolgt (Tiere 19-24).

Die Basisdaten der einzelnen Versuchstiere sind in Tabelle 1.1 zusammengestellt.

2.3 Versuchsvorbereitung

15 Minuten nach i.p. Gabe von 1,245 g/kg Äthylurethan war mit dem Verschwinden des Pinnareflexes eine ausreichende Narkosetiefe erreicht. Daraufhin wurde der Ösophagus freipräpariert und in Höhe der Glandula thyreoidea mit 3 Ligaturen verschlossen. Anschließend wurde tracheotomiert und eine Kanüle in die Trachea eingeführt, wobei das proximale Ende der Trachea gleichfalls ligiert wurde. Zur laufenden Blutgewinnung wurde die linke A.carotis katheterisiert; zur Gerinnungsverhütung wurden 250 E Liquemin verabfolgt.

2.4 Untersuchungsmaterial

2.4.1 Blutentnahme

Von allen Versuchstieren wurden je 0,5 ml Blut aus der katheterisierten A.carotis 1 bzw. 5 Minuten nach der lingualen g-Strophanthin-Gabe und weiterhin im Abstand von 5 Minuten bis zur Tötung der Tiere in der 30. Minute entnommen und zentrifugiert. Für die Berechnung des gesamten Serumvolumens wurden 5 % des Körpergewichtes angenommen.

2.4.2 Untersuchte Organe

Die Organgewichte aller Versuchstiere sind in Tabelle 1.2 zusammengefaßt. Bei den Tieren 1 - 21 wurden die einzelnen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes bzw. deren Inhalt, ferner Nieren, Leber, Herz- und Skelettmuskel (Oberschenkel) zur Radioaktivitätsbestimmung entnommen. Zur Berechnung der gesamten Skelettmuskulatur wurden zwischen 45 und 47 % des Körpergewichtes eingesetzt. Zur Bestimmung der auf der Zunge bzw. im Kopf-Rachen-Bereich verbliebenen Radioaktivität wurde bei den Tieren 1 - 24 die Zunge extirpiert und gesondert aufgearbeitet. Bei den Tieren 1 - 18 wurde der Mundhöhlen-Bereich mit insgesamt 100 ml 80 % Alkohol mehrmals gründlich gespült. Bei den Tieren 19 - 24 wurde der gesamte Kopf-Schlund-Bereich zur quantitativen Erfassung der Radioaktivität in einen Gewebslöser gebracht (s. 2.5 Aktivitätsbestimmung).

2.4.3 Zusätzliche Organuntersuchungen

Bei den Tieren 19, 20, 21 wurden zusätzlich Milz, Testes, Harnblase, Nebenniere, Thymus, Lunge und Gehirn entnommen.

2.4.4 Galle

Bei den Versuchstieren 19 und 21 wurde nach Katheterisierung des Ductus choledochus Gallenflüssig-

keit über 30 Minuten aufgefangen.

2.4.5 Harn

Zur Untersuchung des während der Versuchsdauer (30 Minuten) produzierten Urins wurde bei den Tieren 16, 17, 18 - zum Ausgleich der Wasserbilanz - 2 Stunden vor Versuchsbeginn sowie unmittelbar vor Versuchsbeginn je 40 ml/kg Aqua dest. mittels Schlundsonde in den Magen verabfolgt. Bei Applikation des Narkotikums kam es spontan zur Blasenentleerung. Danach wurde, um Verluste und Verunreinigungen während des Versuchs zu vermeiden, die Urethra abgebunden. Die Harnentnahme erfolgte durch Blasenpunktion zu Versuchsende.

2.5 Aktivitätsbestimmung

Die entnommenen Organe der Tiere 1 - 18 wurden mit dem Ultrathorax homogenisiert. Das radiomarkierte g-Strophanthin wurde mit 80 % Alkohol (1 g Homogenat + 9 ml Alkohol, 10 Minuten) eluiert. Nach Zentrifugation gelangten 1 ml des alkoholischen Überstandes zur Auswertung.

Die zur Analyse vorgesehenen Organe der Tiere 19 - 24 wurden in einen Gewebslöser (Tissue-Solubilizer TS 1) eingebracht und über 3 Tage bei

37°C bis zur völligen Auflösung belassen. Die entstandene Lösung wurde mit 80 % Alkohol 1 : 4 versetzt.

Zur Erfassung der sehr hohen, auf der Zunge und im Kopf-Schlund-Bereich verbliebenen Radioaktivität wurden die Gewebslösungen dieser Organe 1 : 1000 mit 80 % Alkohol verdünnt. Je 1 ml dieser Ansätze kam zur Auswertung.

Die Blutseren sowie die Urin- und Gallenproben wurden ebenfalls mit 80 % Alkohol versetzt. Bei Blutseren wurden regelmäßig 0,2 ml mit 0,8 ml absol. Alkohol versetzt, bei Urin- und Galleproben wurden die kleinen Probenvolumina mit Alkohol auf 1 ml aufgefüllt.

Die so vorbereiteten Ansätze der biologischen Materialien wurden nach Zugabe von 5 ml PCS-Scintillations-Flüssigkeit im Packard (Modell 3003, Tricarb Liquid-Scintillation-Spectrometer) ausgewertet. Meßzeit je Probe 50 Minuten.

2.6 Auswertung

Die im Packard erhaltenen Meßwerte der einzelnen Proben wurden unter Berücksichtigung der Meßdaten eines jeweils mitgeführten Blindwertes (2nmol,

interner Standard) in Gewebskonzentrationen (ng/g bzw. ng/ml) umgerechnet, wobei die Verdünnungsverhältnisse bzw. die bei der Entnahme ermittelten Organgewichte berücksichtigt wurden.

2.7 Statistische Bearbeitung

2.7.1 Serumkinetik

Zur Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter für den Verlauf der im Serum gefundenen Radioaktivität wurde ein offenes Einkompartiment-Modell entsprechend der Formel

$$y = A(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

angenommen. Die Parameter A, k_1 und k_2 wurden nach der modifizierten Gauss-Newton-Methode unter Verwendung des Programms P3R - Nonlinear regression - des BMD-Programmpaketes (Biomedical Computer-Program P-Series 1979, University of California Press) geschätzt, das an der Abteilung für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover, Leiter Prof. Dr. B. Schneider, zur Verfügung stand.

2.72. Cluster-Analyse

Für die Untersuchung und Analyse von Cluster- bzw. Gruppenbildungen der gemessenen Organkonzentrationen

wurden die Programme P2M und PKM des gleichen Programmpaketes (Biomedical Computer Programs P-Series 1979, University of California Press) an der Abteilung für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover verwendet.

3. Ergebnisse

Die Basisdaten der einzelnen Tiere und die Organgewichte bzw. Spülflüssigkeitsmengen für die einzelnen Versuchstiere sind in den Tabellen 1.1 und 1.2 zusammengefaßt. Die für jede Probe bestimmte Radioaktivität sowie die daraus berechneten Gewebs- und Organkonzentrationen sind für die einzelnen Tiere in den Tabellen 2.1 - 2.24 dargestellt.

3.1 Wiederfindungsrate, Resorption

Mit der zunächst bei den Tieren 1 - 18 angewandten Methodik (Homogenisierung, alkoholische Elution) konnten insgesamt nur 35 % ± 12 % der eingesetzten Radioaktivität wiedergefunden werden.

Die Auflösung der Organproben (einschl. Zunge und Kopf-Schlund-Bereich) im Gewebslöser (Tiere 19 - 24) führte zu einer wesentlich höheren Wiederfindungsrate von ca. 75 % ± 9 %.

Unabhängig von der methodischen Aufarbeitung betrug die außerhalb des Zungen-, Kopf-Schlund-Bereiches in den übrigen Organen (einschließlich Serum, Galle, Harn) nachgewiesene Radioaktivität 0,5 bis 2,4 %. Diese Aktivität ist auf resorbiertes g-Strophanthin zurückzuführen. Die nachweisbaren Aktivitäten in den

einzelnen Organen, sowie das Verhältnis der in den Organen und im Zungen-, Kopf-Schlund-Bereich ermittelten Aktivitäten bleiben von der Elutionstechnik unberührt. Die nicht unerheblichen Unterschiede in der Gesamtwiederfindungsrate zwischen beiden Aufarbeitungsmethoden ist daher ausschließlich auf die unterschiedliche Elution des eingesetzten g-Strophanthins zurückzuführen. Trotz der relativ großen individuellen Schwankungen (0,25 % - 11 %) kann die gemessene Resorption als repräsentativ für die linguale Applikation von g-Strophanthin angesehen werden.

Bei der Betrachtung der in den einzelnen Organen gemessenen Konzentrationen fallen außerordentlich große individuelle Unterschiede ins Auge, die zunächst nicht interpretiert werden können. Es muß berücksichtigt werden, daß es sich bei den Messungen der Organkonzentrationen bei jedem Tier um eine Momentaufnahme dreißig Minuten nach der Applikation handelt, und daß dieser Einzelbefund in starkem Maße geprägt ist von den kinetischen Verhältnissen der Anflutung, Verteilung und Elimination, die in den dreißig Minuten Versuchszeit abgelaufen sind. Es soll daher zunächst die Serumkinetik detailliert dargestellt werden.

3.2 Serumkinetik

Aus den Meßwerten der im fünfminütigen Abstand gewonnenen Proben wurde mit Hilfe des Rechenprogramms P3R-Nonlinear regression des BMD-Programmpaketes unter der Annahme eines Einkompartiment-Modells, das Anflutung und Elimination erfaßt, entsprechend der Formel $Y = A\ (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$ für jedes Versuchstier die individuelle Kinetik geschätzt. Die Serumkonzentrationen sind in Tabelle 3.1 zusammengestellt. Tabelle 3.2 gibt die ermittelten pharmakokinetischen Parameter A, k_1, k_2 für jedes Versuchstier wieder.

In der genannten Funktionsgleichung wird mit A das hypothetische Ausgangsniveau der Serumkonzentration im Verteilungsraum der Zunge (bezogen auf das Verteilungsvolumen des Blutkreislaufs) bezeichnet, mit dem Exponenten k_1 die Eliminationsgeschwindigkeit (Dimension: 1/Minute) mit dem Exponenten k_2 die Invasionsgeschwindigkeit (Dimension: 1/Minute). Die Kinetik ergibt sich im wesentlichen aus der Größe der Exponenten k_1 und k_2. Je größer k_2 ist, desto rascher wird die maximale Serumkonzentration erreicht. Der weitere Verlauf wird im wesentlichen durch die Elimination entsprechend des Exponentialterms $e^{-k_1 t}$ bestimmt. Je größer k_1 ist, desto steiler fällt die Serum-

Konzentration nach dem Maximalwert ab. Dieser Sachverhalt läßt sich durch die Beobachtung der Serumkonzentrationskinetik (Tabelle 3.1) deutlich demonstrieren (Abb. 1 - 24).

Die Anpassung des Modells an die Meßpunkte macht Schwierigkeit, wenn im Beobachtungsintervall kein Maximum auftritt; d.h. die Werte fallen nur, oder steigen nur an. Im ersten Fall ist die Anflutung bereits vor dem ersten Meßpunkt abgeschlossen. Es kann somit nicht mehr die Invasionskonstante k_2 geschätzt werden. In diesem Fall werden die Meßpunkte durch eine einfache exponentielle Ausgleichsfunktion gemäß der Formel:

$$Y = A \cdot e^{-k_1 t}$$

ausgeglichen, die lediglich die Elimination beschreibt. Das allgemeine Einkompartmentmodell geht damit in das Eliminationsmodell über, wenn die Invasionskonstante k_2 gegen Unendlich konvergiert. Die Verhältnisse lagen bei Tier Nr. 6 und Tier Nr. 22 vor. Bei diesen Tieren konnte somit keine Invasionskonstante berechnet werden. Der zweite Extremfall liegt dann vor, wenn die Meßpunkte nur ansteigen. In diesem Fall ist bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes die Anflutung noch nicht abgeschlossen. Hier kann keine Eliminationskonstante berechnet werden. Der Verlauf

wird in diesem Fall durch ein reines Anflutungsmodell nach der Formel:

$$Y = A(1 - e^{-k_2 t})$$

ausgeglichen. Diese Ausgleichsformel ergibt sich für das Einkompartmentmodell, wenn die Eliminationskonstante k_1 gegen Null konvergiert. Dieser Sonderfall des allgemeinen Einkompartmentmodells lag bei der Mehrzahl der Tiere vor.

Die Anpassungsgüte der jeweiligen Ausgleichsfunktion an die Meßpunkte kann mit dem Bestimmtheitsmaß B ausgedrückt werden, das nach der Formel berechnet wurde:

$$B = 1 - \frac{SAQ_{Rest}}{SAQ_{Total}}$$

Hierbei bedeutet SAQ_{Rest} die minimale Summe der Abweichungsquadrate, die zwischen den Meßpunkten und der Ausgleichsgeraden besteht. SAQ_{Total} ist die Summe der Abweichungsquadrate der Meßpunkte um ihren Mittelwert (ohne Berücksichtigung der Meßzeit).
Dieses Bestimmtheitsmaß war in den meisten Fällen groß, was auf eine gute Anpassung der Ausgleichsfunktion an die Meßpunkte hindeutet.

3.3 Organkonzentrationen

Die hohen Meßwerte und die sich daraus ergebenden hohen Konzentrationen des Magen-Darm-Traktes, besonders bei den Tieren 1 - 18 (siehe Tab. 2.1-2.18) waren zunächst überraschend, so daß

geschlossen werden mußte, daß sie durch sekundäre Verunreinigungen bedingt waren. In der Tat fand sich bei diesen Tieren meist ein voluminöser Mageninhalt, der auf einem Reflux aus dem Duodenum beruhen konnte. Aus diesem Grunde wurde diese Refluxmöglichkeit bei den Tieren 19, 20, 21 gezielt unterbunden. Bei den Tieren 19 und 21 wurde die Radioaktivität in der Gallenflüssigkeit bestimmt. Eindeutig konnte gezeigt werden, daß die hohen Aktivitätswerte im Magen-Darm-Trakt auf einer biliären Elimination beruhen (siehe Tabelle 2.19 - 2.21). Eine Analyse der in den einzelnen Bereichen des Magen-Darm-Traktes aufgefundenen Radioaktivität ist daher für das gesamte Untersuchungsmaterial nicht möglich; sie wäre nur für die Tiere 19 - 21 zulässig.

Für eine vergleichende Auswertung wurde die gesamte im Magen-Darm-Trakt gefundene Radioaktivität zusammengefaßt. Hierzu wurde die in dem gesamten Bereich gemessene Radioaktivität summiert und in Beziehung zur Summe der einzelnen Teilgewichte des Magen-Darm-Traktes gestellt. Es resultiert daraus ein gewichteter Mittelwert der Organkonzentration über den gesamten Magen-Darm-Trakt. Entsprechend der Zusammenstellung der Serum-Meßwerte in der Tabelle 3.1 wurden die Meßwerte der Organ-

konzentrationen in Tabelle 4.1 zusammengefaßt.

Bei der Analyse der Serum- und Organwerte (speziell Herz-, Skelett-Muskulatur, Leber und Niere) zeigen sich deutliche Inhomogenitäten in den Verteilungen. Es liegt daher nahe, zu prüfen, ob sich die Tiere so in verschiedene Gruppen unterteilen lassen, daß die Organ- und Serumkonzentrationen innerhalb einer Gruppe verhältnismäßig homogen und zwischen den Gruppen deutlich verschieden sind. Eine solche Unterteilung kann mit Hilfe der Cluster-Analyse vorgenommen werden. Jedes Tier wird dabei durch den Meßvektor der Serum- und Organkonzentrationen charakterisiert. Die Homogenität oder Ähnlichkeit zwischen den Tieren wird durch ein Abstandsmaß zwischen den Meßvektoren erfaßt. Als einfachstes Maß kann der euklidische Abstand gewählt werden, der zwischen den jeweiligen Meßvektoren der Tiere - aufgefaßt als Punkte in einem euklidischen Raum - besteht. Um dabei die unterschiedliche Variabilität der verschiedenen Organkonzentrationen zu berücksichtigen und auszuschalten, wird zweckmäßigerweise dieser Abstand nicht für die ursprünglichen Meßwerte der einzelnen Variablen, sondern für die standardisierten Meßwerte berechnet; d.h. für die durch die Standardabweichung dividierte Differenz

zwischen den Einzel-Meßwerten und dem Mittelwert jeder Variablen (Organkonzentration):

$$\text{standardisierte Meßgröße } z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

wobei x_i der i-te Meßwert, $\bar{x}$ der Mittelwert und s die Standardabweichung jeder untersuchten Variablen sind.

Das euklidische Abstandsmaß zwischen einem Tier Nr. 1 und einem Tier Nr. 2 ist formelmäßig gegeben durch

$$d_{12} = \sqrt{\sum_i (z_{i1} - z_{i2})^2}$$

wobei z_{i1} die standardisierten Meßwerte des Tieres Nr. 1 und z_{i2} die des Tieres Nr. 2 sind und i die einzelnen Variablen repräsentiert.

Die Einteilung der Tiere entsprechend ihres Abstandes in Cluster ist bis zu einem gewissen Grad willkürlich. Zwei solcher Einteilungsprinzipien werden besonders bevorzugt:

1. Das Prinzip der Amalgamation oder der "aufbauenden" Cluster-Bildung.
2. Das Prinzip des "K-Means-Clustering" oder der "abbauenden" Cluster-Bildung.

Bei dem ersten Prinzip wird zunächst jeder einzelne Merkmalträger (d.h. jedes Tier) als ein eigenes

Cluster angesehen. Es wird dann zwischen jedem Paar von Merkmalsträgern der euklidische Abstand berechnet und diejenigen Merkmalsträger zu einem Cluster zusammengefaßt, die den geringsten Abstand aufweisen. Dieser neue Cluster wird jeweils durch den Vektor der Mittelwerte der standardisierten Meßgrößen jeder Variablen charakterisiert. Im zweiten Schritt wird zwischen den übriggebliebenen Clustern (d.h. zwischen dem Cluster, der aus den ersten beiden Einheiten mit dem geringsten Abstand gebildet wurde, und den übrigen Einheiten) erneut der euklidische Abstand berechnet und wiederum diejenigen Tiere oder Gruppen zu einem Cluster zusammengefaßt, für die der Abstand am geringsten ist. Mit dieser Prozedur wird fortgefahren, bis alle Einheiten (Tiere) zu einem einzigen Cluster zusammengefaßt sind.

Beim K-Means-Clustering wird davon ausgegangen, daß alle Merkmalsträger zunächst ein einziges Cluster bilden. Im nächsten Schritt wird diese Gesamtheit so in zwei Cluster unterteilt, daß das Verhältnis der Abstände zwischen den beiden Clusterzentren und der Varianz innerhalb der Cluster möglichst groß ist. Diese Unterteilung wird fortgesetzt, bis insgesamt k verschiedene Cluster

existieren, wobei der Wert k vor der Prozedur festgelegt wird.

Beide Verfahren wurden auf die vorliegenden Konzentrationswerte der einzelnen Rattenorgane angewandt. Da für den Magen-Darm-Trakt (MDT) bei den Tieren Nr. 19 bis 21 keine Werte vorlagen, wurde die Variable MDT nicht in die Prüfung auf Clusterbildung einbezogen. Die herangezogenen Variablen sind: Niere, Leber, Herz, Skelettmuskel.

Bei Tier Nr. 3 fällt für die Variable "Skelettmuskulatur" ein extrem hoher Konzentrationswert völlig aus dem Rahmen aller anderen Messungen. Dieser Wert wird als falsch angesehen, für die Berechnung der Cluster-Analyse wurde er eliminiert und ersetzt durch den Konzentrations-Mittelwert für die Skelettmuskulatur aller anderen Tiere.

Zusätzlich wurde von den Serumkonzentrationen der erste Meßwert (1 Minute nach Applikation) als weitere Variable für die Cluster-Analyse berücksichtigt, da zu dieser Zeit noch die größten Unterschiede zwischen den Tieren bestehen. Auch hier fällt ein Konzentrationsmeßwert (Tier Nr. 11) völlig aus dem Rahmen aller anderen Tiere, der 1-Minuten-Wert des Tieres Nr. 20 lag nicht vor. Der als fehlerhaft interpretierte Meßwert von Tier Nr. 11

wurde eliminiert, bei beiden Tieren wurde für die Clusteranalyse der Wert eingesetzt, der bei der Anpassung an die Ausgleichs-Funktion als theoretischer Wert erhalten wurde.

Die Clusteranalyse wurde mit den beiden Programmen P2M und PKM des BMD-Programmpaketes (Biomedical Computer Programs P-Series 1979, University of California Press) berechnet. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

3.3.1 Amalgamierende Clusteranalyse (Programm P2M)

In Tabelle 4.2 sind für die für die Clusterbildung herangezogenen Variablen die standardisierten Meßdaten angegeben. Die Tabelle 4.3 beschreibt den Amalgamierungsprozeß. In der ersten Spalte ist die Nummer des jeweiligen Amalgamationsschritts angegeben. In der zweiten Spalte ist der euklidische Abstand angegeben, der zwischen den Einheiten bzw. Clustern besteht, die bei jedem Schritt zu einem Cluster zusammengefaßt werden. Die Bezeichnung der Cluster-bildenden Einheiten ist jeweils in den beiden folgenden Spalten (Spalten 3 und 4) angegeben. Werden zu einem Cluster neue Einheiten hinzugefügt, so wird das neue Endglied jeweils mit der Nummer der in der 4. Spalte angegebenen Einheit bezeichnet.

In der 5. Spalte ist angegeben, wieviel Einheiten (Tiere) das neugebildete Cluster umfaßt. So besteht das im ersten Schritt gebildete Cluster nur aus den beiden Tieren Nr. 16 und Nr. 15, im zweiten Schritt wird diesem Cluster noch das Tier Nr. 7 hinzugefügt, so daß es insgesamt 3 Einheiten umfaßt.

Bei der amalgamierenden Cluster-Analyse wird der Abstand aller Meßwerte eines Tieres zu den Meßwerten aller anderen Tiere in einem euklidischen Raum bestimmt. Diese Abstände aller Tiere zueinander sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

Mit jeder Zusammenfassung (Amalgation) zweier oder mehrerer Tiere zu einem Cluster werden die standardisierten Meßwerte der einzelnen Variablen dieser Tiere gemittelt und für diese Mittelwerte erneut der Abstand im euklidischen Raum gegenüber allen anderen Teilclustern bzw. allen noch nicht in Clustern zusammengefaßten Tieren bestimmt. Die Mittelwerte der standardisierten Meßgrößen für die betreffenden Tiere eines Clusters sind in Tabelle 4.3 bei jedem Amalgamierungsschritt für die in die Untersuchung aufgenommenen Variablen aufgeführt.

Der Amalgamationsprozeß ist in Tabelle 4.5 graphisch dargestellt. Dabei wurden die Tiere zunächst in einer

Rangfolge angeordnet, die eine möglichst übersichtliche graphische Darstellung gestattet. In den obersten Zeilen sind die Nummern der Tiere angegeben (zweistellige Nummern wurden übereinander gedruckt); in der linken Spalte ist der Abstand zwischen den Einheiten oder Clustern, die bei dem jeweiligen Schritt zusammengefaßt werden, angegeben.

Die Abbildung des Amalgamationsprozesses zeigt deutlich, daß die Tiere maximal in 4 Cluster eingeteilt werden können.

Das erste Cluster umfaßt die Tiere
01, 03, 09, 10, 12, 13 und 14.

Das zweite Cluster umfaßt die Tiere
04, 07, 15, 16 und 18.

Das dritte Cluster umfaßt nur die 3 Tiere
11, 20 und 21

Das vierte Cluster schließlich umfaßt die Tiere
02, 05, 06, 08, 17 und 19.

3.3.2 K-Means-Clustering (Programm PKM)

Um zu überprüfen, ob eine solche Unterteilung auch nach der K-Means-Methode erhalten wird, wurde das entsprechende Programm (PKM) angewandt und dabei eine Clusterzahl k von 2, 3 oder 4 vorgegeben. Die Ergeb-

nisse sind in den Computerausdrucken 5.1 - 5.3 für die Clusterzahl k = 2, in den Computer-Ausdrucken 6.1 - 6.3 für k = 3 Cluster und in den Computer-Ausdrucken 7.1 - 7.3 für k = 4 Cluster dargestellt.

In jedem der Ausdrucke wird zunächst die Einteilung der Tiere in die jeweilige Clusterzahl beschrieben. Das geschieht dadurch, daß für jedes Cluster die Nummern der Tiere angegeben werden, die in das betreffende Cluster eingeteilt wurden, sowie die Nummern der Tiere, die nicht in dieses Cluster eingeteilt wurden. Außerdem ist der Abstand angegeben, den einerseits die zum Cluster gehörenden Tiere vom Zentrum des Clusters haben, andererseits der Abstand der nicht zum Cluster gehörenden Tiere von diesem Zentrum. Die Zentren der Cluster werden jeweils durch Angabe der Meßmittelwerte beschrieben (Tab. 5.1, 6.1, 7.1)

In der Graphik ist diese Einteilung dargestellt, indem die standardisierten Meßwerte auf die Ebene projiziert werden, die durch die Zentren der Cluster geht (Abb. 25).

Für die Cluster wird die Varianz der Meßwerte innerhalb und zwischen den Zentren berechnet und mit dem F-Test überprüft, ob die Unterschiede zwischen den Clustern statistisch signifikant sind. Schließlich wurden noch Kovarianz und Korrelation zwischen den Meßwerten innerhalb der verschiedenen Cluster berechnet (Tab. 5.2, 6.2, 7.2).

Als Ergebnis kann man feststellen, daß sowohl bei der Einteilung in 2 als auch in 3 oder 4 Cluster hochsignifikante Unterschiede zwischen den Clustern für die Konzentrationswerte in der Niere, Leber und dem Herzen bestehen. Nur bei der Einteilung in 4 Cluster bestehen auch signifikante Unterschiede zwischen den Clustern für die Anfangswerte im Blutserum. Dagegen bestehen bei keiner Einteilung signifikante Unterschiede für die Konzentrationswerte im Skelettmuskel.

Daraus kann geschlossen werden, daß die Inhomogenitäten vorwiegend durch die unterschiedlichen Konzentrationswerte in Niere, Leber und Herz bestimmt werden. Diese Inhomogenitäten spiegeln sich auch in den Konzentrationswerten des Blutserums 1 Minute nach Applikation wider. Dagegen zeigen die Konzentrationswerte in der Skelettmuskulatur keine Abhängigkeit von den übrigen Werten.

Bei der vorgegebenen Maximalzahl von 4 Clustern ergibt sich eine Auftrennung der Tiere, die praktisch identisch ist mit der Aufteilung, die sich bei der Amalgamierungsmethode ergab. Der einzige Unterschied liegt in der Position des Tieres 18, das in der Amalgamierung mit den Tieren 04, 07, 15 und 16 zusammengefaßt wurde, während es hier mit den Tieren des 4. Amalgamierungsclusters 02, 05, 06, 17 und 19 vereinigt ist.

Diese Abweichung kommt, wie ausführlich zu diskutieren sein wird, zustande durch die unterschiedliche Berechnungsweise der Abstandsmaße bei den beiden Clusterbildungsverfahren.

3.4 Gewebeanreicherung gegenüber dem Serum.

Bei der Ermittlung von Tiergruppen (Clusterbildung), die sich durch eine unterschiedliche Verteilung der aufgefundenen Radioaktivität in den Konzentrationen der einzelnen Organe auszeichnen, war als zusätzliche Variable die Serumkonzentration 1 Minute nach der Applikation mit aufgenommen worden. Für eine Analyse der Organkonzentrationen, die bei der Tötung der Tiere 30 Minuten nach Applikation vorlagen, muß dagegen die zum gleichen Zeitpunkt, 30 Minuten nach Applikation, bestehende Serumkonzentration herangezogen werden.

Aus der Untersuchung der Serumkinetik resultierte zu diesem Zeitpunkt ein gewisses Gleichgewicht zwischen einer sehr schnell verlaufenden Anflutung, einer praktisch vernachlässigbar geringen Elimination und einer zwischenzeitlich abgelaufenen Verteilungsphase.

Die in Tabelle 8.1 zusammengestellten Werte geben wertvolle Hinweise auf das metabolisch-pharmakokinetische Verhalten des applizierten g-Strophanthins. Die höchsten Anreicherungsfaktoren finden sich in den Ausscheidungsorganen Leber und Niere. Hier sind die

Gewebskonzentrationen 2,6 mal (Niere) bzw. 4,4 mal (Leber) höher als die gleichzeitigen Serumkonzentrationen.

Bemerkenswert sind die sehr hohen Anreicherungen gegenüber dem Serum bei den drei Tieren 19, 20 und 21, bei denen präparativ der Ductus choledochus abgebunden bzw. katheterisiert worden war. Nur bei diesen drei Tieren liegen auch die Werte der g-Strophanthin-Konzentration in der Herzmuskulatur deutlich oberhalb eines Anreicherungsfaktors von 2 gegenüber dem Serum, während alle anderen untersuchten Tiere mit einem mittleren Anreicherungsfaktor von 0,9 in der Herzmuskulatur etwa die gleiche Konzentration zeigten wie im Serum.

In der Muskulatur findet keine Anreicherung gegenüber dem Serum statt, im Mittel liegen die Gewebskonzentrationen in der Muskulatur mit einem Faktor von 0,6 rund um ein Drittel niedriger als im Serum. Die hohen Leberkonzentrationen (besonders bei den Tieren 19, 20, 21) und die relative Anreicherung von radioaktivem Material im Magen-Darm-Trakt sprechen für eine intensive hepatische Elimination.

4. Diskussion

Die Analyse der Serumkinetik und der Organverteilung nach lingualer Applikation von g-Strophanthin hat zu einer Reihe unerwarteter Ergebnisse geführt. Die Untersuchungen sollten dazu beitragen, die Frage des therapeutischen Nutzens dieser speziellen Applikationsform zu klären. Es wurde daher ein genetisch einheitliches Tiermaterial für die Untersuchungen herangezogen, um ein möglichst homogenes Verhalten der untersuchten Parameter zu erzielen.

Sowohl die Serumkinetik, als auch die Werte der Organkonzentrationen, besonders in Niere, Leber und Herz weisen große Inhomogenitäten auf. Es war eine signifikante Aufteilung in mehrere Gruppen zu erkennen und mit mathematischen Methoden nachzuweisen.

Die Serumkinetik wird fast ausschließlich von der Anflutung und möglicherweise von der Verteilung bestimmt. Eine wesentliche Elimination des applizierten g-Strophanthins ist während der Versuchszeit von 30 Minuten nicht zu beobachten. Die Werte der Eliminationskonstanten k_1 liegen bei der Mehrzahl der Tiere bei Null, nur bei einigen Tieren nimmt diese Konstante sehr kleine Werte an.

Die Werte der Anflutungskonstanten k_2 variieren demgegenüber stärker. Bei einigen Tieren mit kleinen k_2-Werten wird die maximale Serumkonzentration erst nach rund 20 Minuten erreicht, bei einer weiteren Gruppe von Tieren ist die Anflutungsphase außerordentlich kurz, es dauert maximal 5 Minuten bis zur Erreichung der maximalen Serumspiegel. Bei 2 Tieren war die Anflutung sogar bereits bis zur ersten Minute nach sublingualer Applikation abgeschlossen.

Die höchsten Organkonzentrationen finden sich in der Leber, in der Niere und, infolge einer biliären Elimination, auch im Magen-Darm-Trakt. Bei den Tieren 19, 20, 21 war bei der Versuchsvorbereitung der Ductus choledochus ligiert bzw. katheterisiert worden, um die Größe einer vermuteten biliären Ausscheidung zu erfassen. Bei den früher untersuchten Tieren 1 - 18 fand sich die relativ große Radioaktivitätsmenge des Magen-Darm-Traktes regelmäßig in einem großen Volumen des Magen- bzw. Dünndarminhaltes. Da bei den katheterisierten Tieren 19 bis 21 nur sehr kleine Gallevolumina gewonnen wurden,

müssen die bei diesen Tieren gefundenen extrem hohen Leberkonzentrationen als Folge eines präparativ bedingten Rückstaues in der Leber interpretiert werden.

Bei den gleichen Tieren (19 - 21) fanden sich auch sehr hohe Anreicherungen der Radioaktivität im Herzen gegenüber dem Serum.

Offensichtlich wird g-Strophanthin, sobald es resorbiert wird, rasch und organotrop auf die Ausscheidungsorgane Leber und Niere verteilt (GREEFF [4,6], ERDLE et al. [8]). Für die Größe der Anreicherung in anderen Organen, speziell im Herzen, scheint dann weiterhin der Umsatz von g-Strophanthin zwischen Leber und Dünndarm von entscheidender Bedeutung zu sein: Nur bei Verhinderung eines biliären Abflusses kommt es im Herzen zu wesentlichen Erhöhungen der Radioaktivitätskonzentration. Das Verhältnis der Anreicherung in Leber und Herz zueinander bleibt dabei etwa gleich. Bei allen anderen Tieren (1 - 18) folgt die Konzentration der Radioaktivität im Herzen den Bewegungen des Serumspiegels und sie ist mit einem Anreicherungsfaktor von ca. 0,9 etwa gleich hoch wie im Serum. Die Skelettmuskulatur nimmt mit einem mittleren Anreicherungsfaktor von 0,6 deutlich weniger Radioaktivität als die Herzmuskulatur auf.

Inwieweit die im Myokard gefundenen Strophanthinkonzentrationen ausreichen, um auf den Stoffwechsel des Herzens (v. ARDENNE [2]) bzw. die Elektromechanik Einfluß zu nehmen, wurde in diesen Versuchen nicht untersucht, diese Frage kann daher nicht beantwortet werden.

Das pharmakokinetische Verhalten von g-Strophanthin ist klinisch ein wesentlicher Parameter für die angestrebte Wirksamkeit am Wirkort, dem Herzen. Die hier an einem genetisch einheitlichen Tiermaterial experimentell gewonnenen Ergebnisse zur Serumkinetik, zur Anreicherung gegenüber dem Serum und zur Organverteilung sind, wenn sie auf den Menschen mit seiner erheblich größeren genetischen Variabilität übertragen werden sollen, von großer Bedeutung. Mit verschiedenen mathematischen Modellen zur Clusterbildung konnten hier signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Tiergruppen hinsichtlich der Organkonzentrationen in Niere und Leber, aber auch im Herzen und zu Beginn der Anflutungsphase im Serum nachgewiesen werden.

Bei der amalgamierenden Clusteranalyse wurde ausgehend von den standardisierten Einzelwerten der einzelnen Variablen mit dem Kriterium des kleinsten euklidischen Abstandes eine sukzessive Zusammenfassung der Einzeltiere zu Gruppen vorgenommen, wo-

bei sich das Zentrum der sich bildenden Cluster laufend in seiner Position verändert.

Bei dem zweiten Verfahren, dem K-Means-Clustering, wurde die Anzahl der zu bildenden Gruppen vorgegeben, es wurde mit den echten Meßwerten gearbeitet, das Kriterium war eine Maximierung des Verhältnisses der euklidischen Abstände zwischen den Clusterzentren und der Varianz innerhalb der Cluster. Beide Verfahren führten praktisch zum gleichen Ergebnis, lediglich 1 Tier (Nr. 18) war beim amalgamierenden Verfahren einem anderen Cluster zugeordnet worden. Ein Vergleich der beiden Verfahren zeigt, daß für das vorliegende Datenmaterial das K-Means-Clustering die größere Aussagekraft besitzt.

Das Kriterium des größtmöglichen Abstandes zwischen der Varianz innerhalb der Cluster und der Varianz zwischen den Clustern erlaubt direkt eine Varianzanalyse. Die Organkonzentrationen in Niere, Leber, Herz und im Serum, 1 Minute nach der Applikation, weisen danach signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf.

Von besonderem Interesse ist die Frage, wie diese Ergebnisse in anderen klinischen Untersuchungen am Menschen bereits erhoben wurden oder retrospektiv erfassbar sind. Sowohl in den Untersuchungen von GREEFF [6] als

auch in den Ergebnissen von ERDLE et al. [8] deutet sich bei einer kritischen Betrachtung der dargestellten pharmakokinetischen Verlaufskurven einzelner Patienten eine Unterteilbarkeit in verschiedene Resorptions- bzw. Verteilungstypen entsprechend der hier experimentell erhobenen Charakterisierung an. Eine deutliche Trennung mittels mathematischer Methoden ist für dieses klinische Untersuchungsmaterial jedoch nicht möglich, da der Umfang der untersuchten Stichproben wohl zu klein ist und eine ausführliche pharmakokinetische und mathematische Bearbeitung nicht vorgenommen wurde.

Auch muß beachtet werden, daß experimentell g-Strophanthin ausschließlich im Mund-Rachen-Bereich der Versuchstiere verblieb, bei klinisch gesunden Probanden aber eine orale und nach Verschlucken weiterhin eine enterale Applikation vorliegt. Diese Tatsache beeinflußt sicherlich die einzelnen Zeitkonstanten.

Auch bei GREEFF [6] lassen sich unterschiedliche Resorptions- und Eliminationsprofile anhand der Anstiegsgeschwindigkeiten, der maximalen Serumspiegel und der Eliminationsgeschwindigkeiten erkennen. So erreicht z.B. ein Patient dieser Studie all-

mählich ein Plateau der Serumkonzentration, ein anderer zeigt nach steilem Anstieg der Serumkonzentration einen schnellen Abfall, ohne daß hier jedoch geklärt werden könnte, ob es sich um eine Elimination oder um eine Umverteilung handelt. Andere Patienten dieser Studie vermitteln in ihrer Kinetik zwischen diesen Extremen.

Bei den von ERDLE und Mitarbb. [8] mit lingualer Gabe von g-Strophanthin am Menschen gemachten Beobachtungen finden sich gleichfalls unterschiedliche Resorptionstypen, die sich allerdings aus methodischen Gründen nicht ohne weiteres mit den von GREEFF erhobenen Befunden und den hier vorliegenden experimentellen Daten vergleichen lassen.

Eine mehrphasige Kinetik des Bindungsverhaltens von g-Strophanthin an Zellmembranen in vitro beschreiben CHARLEMAGNE et al. [7]. In einer spezifischen Frühphase (30 Sekunden) wird g-Strophanthin zunächst gebunden und dann spontan wieder freigesetzt. Eine unspezifische Spätphase, die durch Gabe von Kaliumionen nicht zu beeinflussen ist, erfolgt ab der 2. Minute und erreicht ihr Plateau der Bindungskapazität in vitro nach 1 bis 2 Stunden.

Hinsichtlich der Relevanz der beschriebenen Befunde für den Menschen müssen zwei entscheidende Gesichts-

punkte unbeantwortet bleiben.

Zum einen kann die hier beobachtete Trennbarkeit in signifikant unterscheidbare Gruppen der Organkonzentrationen wesentlich durch das physiko-chemische Verhalten von g-Strophanthin (relative Hydrophilie) bedingt sein. In diesem Sinne wäre von Interesse zu prüfen, ob die wesentlich lipophileren Verbindungen Digoxin und Digitoxin günstigere und gleichmäßigere Resorptions- und Verteilungsverhältnisse aufweisen.
Zum anderen kann die Trennbarkeit in unterschiedliche Gruppen durchaus auf ein unterschiedliches Verhalten der Versuchstiere zurückzuführen sein. Diese Einflußgröße sollte zwar durch die Verwendung eines genetisch einheitlichen Tiermaterials weitgehend ausgeschaltet werden, sie kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die eingangs geäußerte Frage nach der Eignung einer lingualen Verabreichung von g-Strophanthin für die therapeutische Anwendung muß somit auf Grund der experimentellen Untersuchung des pharmakokinetischen Verhaltens an der Ratte verneint werden. Die große Variabilität der Resorption und die geringe absolute Resorption

erlauben keinen therapeutischen Einsatz von lingual appliziertem g-Strophanthin.

Als Nebenbefund - der zur Absicherung eine erhebliche statistische Bearbeitung erforderte - zeigte sich bei diesen Experimenten ferner eine signifikante Inhomogenität innerhalb der untersuchten Stichprobe. Dieser Befund legt es nahe, stärker lipophile Glykoside in analoger Weise zu untersuchen; andererseits ergibt sich daraus die Forderung, für klinische Untersuchungen auf ausreichend große Stichproben zu achten. Auch dieser Nebenbefund ist für die pharmakologische Beurteilung der Versuchsergebnisse bedeutsam, da er zeigt, daß bei der Beurteilung der Kinetik des perlingual aufgenommenen g-Strophanthins die individuellen Unterschiede eine ganz entscheidende Rolle spielen, und nicht von vornherein irgendwelche Stichproben als homogen angesehen werden können.

5. Zusammenfassung

Ausgehend von einem genetisch homogenen Tiermaterial wurde das pharmakokinetische Verhalten von ^{3}H-markiertem g-Strophanthin bei lingualer Applikation an 24 Wistarratten geprüft. An Hand des Verhaltens der pharmakokinetischen Parameter, sowie der Organkonzentrationen, speziell in Niere, Leber und Herz, war eine mathematische Unterteilung des untersuchten Kollektivs in verschiedene Gruppen möglich. Diese unterscheiden sich in der Geschwindigkeit des Serumkonzentrationsanstieges, dem maximalen Serumspiegel, sowie signifikant in der in den Organen Niere, Leber und Herz angereicherten Aktivität.

Die resorbierte Menge g-Strophanthin schwankte zwischen minimal 0,5 % und maximal 2,4 %.

Entsprechend der tierexperimentell erhobenen Befunde und dem in der Literatur beschriebenen am Menschen untersuchten Resorptionsverhalten ist ein therapeutischer Nutzen dieser speziellen Applikationsform nicht gegeben.

6. Literaturverzeichnis

1. Fränkel, A. und R. Thauer

Strophanthintherapie. Zugleich ein Beispiel quantitativer Digitalisanwendung nach pharmakologischen Grundsätzen.
Springer: Berlin 1933

2. Ardenne, von, M., P.G. Reitnaur und R. Tümmler

Hohe, wirksichere Invasionsstromstärke von perlingual gegebenem g-Strophanthin.
Acta Cardiologica Heft 12/13, 1976

3. Ardenne, von, M., H.G. Lippmann

Hauptursache und Verringerung der Wirkungsschwankung nach oraler Gabe von g-Strophanthin.
Acta Cardiologica Heft 4/5, 1971, 165 - 177

4. Greeff, K.

Zur Pharmakokinetik des g-Strophanthins.
Dtsch. med. Wschr. 102, 1977, 135 - 139

5. Greeff, K.

Bestimmung des Blutspiegels von Digoxin, Digitoxin und g-Strophanthin mit Hilfe radioimmunologischer Methoden.
Herz/Kreislauf 6, Nr. 4, 1974, 145 - 149

6. Greeff, K.

Pharmakokinetik des g-Strophanthins als Grundlage seiner praktischen Anwendung.
Therapiewoche 26, 1976, 4788 - 4795

7. Charlemagne, D., L. Lefievre, P. Jolles and A. Paraf

Plasmamembran studies on drug sensitiv and resistant cell lines-III.
Biochemical Pharmacology Vol. 28, 1979, pp. 3515 - 3518

8. Erdle, H.-P., K.-D. Schultz, E. Wentzel und F. Gross

Resorption und Ausscheidung von g-Strophanthin nach intravenöser und perlingualer Gabe.
Dtsch. med. Wschr. 104, 1979, 976 - 979

7. Danksagung

Von verschiedener Seite ist mir bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit Rat und Hilfe zuteil geworden. Hierfür möchte ich danken:
Herrn Prof. Dr. med. K. GREEFF für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die ich von ihm und seinen Mitarbeitern erfahren habe,
Herrn Dipl.Chem. H. STROHBACH für die Einführung in die Arbeitsmethodik der Radioaktivitätsbestimmung,
Herrn Dipl.Math. D. HAFNER und Herrn Dr. rer. nat. J. POHL für Rat und aktive Hilfe bei der pharmakokinetischen Bearbeitung und biometrischen Auswertung,
Herrn Prof. Dr. phil.nat. B. SCHNEIDER für die Nutzung der in der Abteilung für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover verfügbaren Rechnerprogramme sowie für wertvolle Diskussionen.

8. Lebenslauf

Name	:	Brock
Vorname	:	Jürgen
Geburtstag	:	24.7.1951
Geburtsort	:	Bielefeld
Staatsangehörigkeit	:	Deutsch
Eltern	:	Prof. Dr. med. Norbert Brock Hilia Brock, geb. Priske
Hochschulberechtigung:		Allg. Hochschulreife 15.6.1970
Militärdienst	:	1.7.1970 - 30.6.1972
Studium	:	WS 1972 - WS 1976 Diplombiologie SS 1975 - SS 1977 Humanmedizin (A.L. Universität Freiburg) WS 1977 - SS 1980 Humanmedizin (Universität Düsseldorf)
Examina	:	Vordiplom Biologie 16. 4. 1975 Ärztl. Vorprüfung 23. 9. 1976 1. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 20. 9. 1977 2. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 6. 9. 1979 3. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 21.10. 1980

9. Anhang: Tabellen

Tab. 1.1 Basisdaten der einzelnen Versuchstiere

Tier-nummer	Körper-gewicht g	g-Strophanthin Dosis µg	µg/kg	Radioaktivität µCi
1	156	2	12,8	50
2	188	2	10,6	50
3	198	2	10,1	50
4	194	2	10,3	50
5	192	2	10,4	50
6	206	2	9,71	50
7	194	2	10,3	50
8	240	2	8,33	50
9	232	2	8,62	50
10	238	2	8,40	50
11	250	2	8,00	50
12	228	2	8,77	50
13	270	2	7,41	50
14	288	2	6,94	50
15	199	2	10,1	50
16	198	2	10,1	50
17	202	2	9,90	50
18	140	2	14,3	50
19	195	1,5	7,69	50
20	178	1,5	8,43	50
21	184	1,5	8,15	50
22	180	1,5	8,33	50
23	177	1,5	8,47	50
24	174	1,5	8,62	50

Tab. 1.2 Organgewichte bzw. Untersuchungsmaterial der einzelnen Versuchstiere

Tier Nr.	Kopf Spülung ml	Kopf Gewicht g	Zunge g	Magen g	Mageninhalt g	Dünndarm g	Dünndarminhalt g	Dickdarm g	Dickdarminhalt g	Niere g	Leber g	Herz g	Skelettmusk. g	Harn-Vol. ml	Galle ml
1	100	--	0,2	1,3	4,5	3,2	5,8	1,7	2,8	1,5	7,1	0,8	71,8	--	--
2	100	--	0,2	1,5	3,4	5,4	5,4	2,4	3,4	1,6	7,3	1,0	87,2	--	--
3	100	--	0,3	1,6	--	3,7	4,8	2,5	1,5	1,7	6,0	1,0	91,9	--	--
4	100	--	0,3	2,0	0,5	5,6	4,6	2,1	1,6	1,7	5,5	1,0	90,0	--	--
5	100	--	0,3	1,4	0,7	5,0	3,1	2,6	0,7	2,0	7,0	1,0	89,1	--	--
6	100	--	0,3	1,9	1,7	4,0	3,8	2,4	1,3	2,3	7,8	0,7	95,6	--	--
7	100	--	0,3	1,2	8,6	4,2	7,0	2,6	6,0	1,6	7,6	0,7	90,0	--	--
8	100	--	0,2	1,8	6,4	6,6	4,7	3,6	7,5	2,1	8,7	0,8	111,3	--	--
9	100	--	0,3	1,9	6,5	5,3	6,3	2,4	2,1	2,1	7,2	0,8	107,6	--	--
10	100	--	0,3	1,7	2,8	5,0	4,4	2,8	5,8	2,2	7,3	1,0	110,4	--	--
11	100	--	0,3	1,8	2,9	4,1	5,2	2,6	1,5	2,0	6,9	1,0	116,0	--	--
12	100	--	0,3	1,4	0,6	3,9	2,8	2,5	1,8	1,6	6,7	0,8	105,7	--	--
13	100	--	0,4	1,6	2,9	5,4	5,9	2,3	1,3	1,7	7,3	0,8	125,3	--	--
14	100	--	0,4	2,0	2,0	5,8	5,6	3,1	2,0	2,8	9,8	1,1	133,6	--	--
15	100	--	0,3	1,2	2,6	4,1	4,7	1,2	1,3	1,3	6,4	0,9	88,2	--	--
16	100	--	0,3	1,4	0,7	3,6	3,1	2,4	2,3	2,3	8,4	0,8	91,8	0,35	--
17	100	--	0,3	1,4	0,8	3,4	3,9	2,2	1,2	1,2	7,9	0,9	93,7	0,1	--
18	100	--	0,3	1,2	1,3	3,2	3,1	2,1	2,6	1,6	5,4	0,8	64,9	0,5	--
19	--	5,1	0,7	1,7	0,9	2,8	4,2	2,7	2,5	1,6	7,5	0,7	89,7	--	0,23
20	--	4,4	0,8	1,7	1,6	2,8	3,8	2,4	2,8	1,5	6,0	0,6	81,8	--	--
21	--	4,5	0,6	1,4	1,5	2,5	3,9	2,3	3,1	1,6	6,8	0,6	82,8	--	0,35
22	--	4,7	0,6	--	--	--	--	--	--	--	--	0,7	82,8	--	--
23	--	4,5	0,4	--	--	--	--	--	--	--	--	0,6	81,4	--	--

Tab. 2.1 Meßwerte für Tier Nr. 1

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	2746758	2106245,0	421249,0	210,625
Spül-flüssigkeit	2560827	3927,3	392734,0	193,670
Magen	3511	53,8	69,9	0,035
Mageninhalt	6065	93,0	418,5	0,209
Dünndarm	10183	156,1	499,5	0,250
Dünndarm-inhalt	16527	253,4	1469,7	0,735
Dickdarm	3527	54,0	91,8	0,046
Dickdarm-inhalt	4164	63,8	178,6	0,089
Niere	12808	196,4	294,6	0,147
Leber	19328	296,4	2104,4	1,052
Herz	5490	84,6	67,3	0,034
Skelett-muskel	6066	77,5	5563,1	2,782
Serum 1. Min.	2741	21,0	163,8	0,082
5. Min.	10067	77,2	601,8	0,301
10. Min.	14750	113,1	882,2	0,441
15. Min.	16143	123,8	965,3	0,483
20. Min.	19711	151,1	1178,6	0,589
25. Min.	16669	127,8	996,8	0,498
30. Min.	16629	127,5	994,5	0,497
				5,876*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.2 Meßwerte für Tier Nr. 2

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1793600	1380350,0	276070,0	138,035
Spül-flüssigkeit	261774	4014,6	401460,0	200,730
Magen	6393	98,0	147,0	0,074
Mageninhalt	2146	32,9	111,9	0,056
Dünndarm	17328	265,7	1434,8	0,717
Dünndarm-inhalt	46844	718,4	3879,4	1,940
Dickdarm	6669	102,2	245,3	0,123
Dickdarm-inhalt	5018	76,9	261,5	0,131
Niere	28138	431,5	690,4	0,345
Leber	59147	907,0	6621,1	3,311
Herz	16963	260,1	260,1	0,130
Skelett-muskel	10380	132,7	11567,8	5,784
Serum 1. Min.	19786	151,7	1425,9	0,713
5. Min.	25607	196,4	1845,7	0,923
10. Min.	25922	198,8	1868,3	0,934
15. Min.	24560	188,3	1770,0	0,885
20. Min.	26726	204,9	1926,1	0,963
25. Min.	25304	194,0	1823,6	0,912
30. Min.	25539	195,0	1840,5	0,920
				13,531*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.3 Meßwerte für Tier Nr. 3

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	657766	464573,3	109372,0	54,686
Spül-flüssigkeit	325203	5415,6	541560,0	270,780
Magen	3201	80,2	128,4	0,064
Mageninhalt	----	----	-----	----
Dünndarm	9107	151,6	560,9	0,280
Dünndarm-inhalt	29950	498,7	2393,8	1,197
Dickdarm	3620	60,2	150,5	0,075
Dickdarm-inhalt	4035	67,1	100,7	0,050
Niere	10463	174,2	296,1	0,148
Leber	21621	360,0	2160,0	1,080
Herz	5062	84,2	84,2	0,042
Skelett-muskel	25165	349,2	32094,2	16,047
Serum 1. Min.	9140	76,1	753,4	0,377
5. Min.	12035	100,2	991,9	0,496
10. Min	11675	97,2	962,3	0,481
15. Min.	11822	98,4	974,2	0,487
20. Min.	12887	107,3	1062,3	0,531
25. Min.	12273	102,2	1011,3	0,506
30. Min.	12949	107,8	1067,2	0,534
				19,517*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.4 Meßwerte für Tier Nr. 4

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1079255	599096,7	179729,0	89,865
Spül-flüssigkeit	202424	3370,9	337090,0	168,545
Magen	13617	226,7	453,4	0,227
Magen-inhalt	7073	117,7	58,9	0,029
Dünndarm	13520	225,1	1260,6	0,630
Dünndarm-inhalt	24511	408,1	1877,3	0,939
Dickdarm	6481	107,9	226,6	0,113
Dickdarm-inhalt	1474	24,5	39,2	0,020
Niere	25676	427,5	726,8	0,363
Leber	29760	495,5	2725,3	1,363
Herz	7744	128,9	128,9	0,064
Skelett-muskel	8426	116,9	10523,9	5,262
Serum 1. Min.	10189	84,8	822,6	0,411
5. Min.	18820	156,7	1519,9	0,760
10. Min.	15789	131,5	1275,6	0,738
15. Min.	15196	126,5	1227,1	0,614
20. Min.	14264	118,8	1151,9	0,576
25. Min.	14441	120,2	1165,9	0,583
30. Min.	14454	120,4	1167,4	0,584
				9,594*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.5 Meßwerte für Tier Nr. 5

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1744219	968220,0	290466,0	145,233
Spül-flüssigkeit	211848	3527,9	352790,0	176,396
Magen	15048	250,5	350,7	0,175
Mageninhalt	111154	1851,0	1295,7	0,648
Dünndarm	22679	377,6	1888,0	0,944
Dünndarm-inhalt	40593	676,0	2095,6	1,048
Dickdarm	8220	136,8	355,7	0,178
Dickdarm-inhalt	6862	114,2	79,9	0,040
Niere	37302	621,1	1242,2	0,621
Leber	60842	1013,2	7092,4	3,546
Herz	12138	202,1	202,1	0,101
Skelett-muskel	9172	138,9	12372,1	6,186
Serum 1. Min.	23098	192,3	1846,1	0,923
5. Min.	33036	275,1	2640,5	1,320
10. Min.	31370	261,2	2507,5	1,254
15. Min.	29906	249,0	2390,4	1,195
20. Min.	25729	214,2	2056,3	1,028
25. Min.	25348	211,1	2026,1	1,013
30. Min.	26441	220,2	2113,4	1,057
				14,544*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.6 Meßwerte für Tier Nr. 6

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	851145	472473,3	141742,0	70,871
Spül-flüssigkeit	173755	2893,5	289350,0	144,675
Magen	28216	469,8	892,6	0,446
Mageninhalt	157948	2630,3	4471,5	2,236
Dünndarm	25639	426,9	1707,6	0,854
Dünndarm-inhalt	80858	1346,5	5116,7	2,558
Dickdarm	6039	100,5	241,2	0,121
Dickdarm-inhalt	6679	112,0	144,6	0,072
Niere	36695	611,0	1405,3	0,703
Leber	57546	958,3	8758,3	4,378
Herz	16815	280,0	196,0	0,098
Skelett-muskel	20751	246,8	23597,4	11,799
Serum 1. Min.	24356	202,8	2088,8	1,044
5. Min.	22327	185,9	1914,8	0,957
10. Min.	22061	183,7	1891,6	0,946
15. Min.	21494	178,9	1843,2	0,922
20. Min.	20473	170,5	1755,6	0,878
25. Min.	19325	160,9	1657,3	0,829
30. Min.	18957	157,8	1625,3	0,813
				24,078*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.7 Meßwerte für Tier Nr. 7

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	624828	376310,0	112893,0	56,447
Spül-flüssigkeit	349590	6316,3	631630,0	315,815
Magen	2614	47,2	56,6	0,028
Mageninhalt	575	11,5	98,8	0,049
Dünndarm	8194	148,0	621,6	0,311
Dünndarm-inhalt	25220	455,6	3189,2	1,595
Dickdarm	3236	58,4	151,8	0,076
Dickdarm-inhalt	3982	71,9	431,4	0,216
Niere	29215	527,8	844,5	0,422
Leber	31020	567,7	4314,4	2,157
Herz	7341	132,6	92,8	0,046
Skelett-muskel	6840	95,1	8555,9	4,278
Serum 1. Min.	11495	103,8	1006,9	0,503
5. Min.	16482	148,9	1443,8	0,722
10. Min.	16505	149,1	1446,3	0,723
15. Min.	15361	138,8	1345,9	0,673
20. Min.	15913	143,8	1394,4	0,697
25. Min.	16080	145,3	1408,9	0,704
30. Min.	20192	182,4	1769,3	0,885
				10,063*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.8 Meßwerte für Tier Nr. 8

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1440622	867636,7	260291,0	130,146
Spül-flüssigkeit	302821	5471,3	547130,0	273,565
Magen	3842	69,4	124,9	0,062
Mageninhalt	11287	203,9	1304,9	0,652
Dünndarm	2913	52,6	347,2	0,174
Dünndarm-inhalt	7709	139,2	654,2	0,327
Dickdarm	3579	64,9	233,6	0,117
Dickdarm-inhalt	2035	37,2	278,8	0,139
Niere	33472	604,7	1269,9	0,635
Leber	47819	863,9	7515,9	3,758
Herz	10369	187,3	149,8	0,074
Skelett-muskel	6854	123,4	13778,9	6,889
Serum 1. Min.	4546	41,1	492,6	0,246
5. Min.	14232	128,6	1542,6	0,771
10. Min.	13108	118,4	1420,8	0,710
15. Min.	16314	147,4	1768,2	0,884
20. Min.	15932	143,9	1726,8	0,863
25. Min.	16268	146,9	1763,4	0,882
30. Min.	18396	166,2	1993,8	0,997
				13,824*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.9 Meßwerte für Tier Nr. 9

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1510843	913260,0	273978,0	136,989
Spül-flüssigkeit	417059	7535,4	753540,0	376,989
Magen	3381	61,0	115,9	0,058
Mageninhalt	12625	228,1	1482,7	0,741
Dünndarm	3889	70,2	372,1	0,186
Dünndarm-inhalt	9692	175,1	1103,1	0,552
Dickdarm	3401	61,4	147,4	0,074
Dickdarm-inhalt	3245	58,6	123,1	0,062
Niere	16348	295,3	620,1	0,310
Leber	24552	443,6	3193,9	1,597
Herz	8055	145,5	115,4	0,058
Skelett-muskel	9242	98,2	10569,1	5,285
Serum 1. Min.	2509	22,7	262,7	0,131
5. Min.	10776	97,4	1129,3	0,565
10. Min.	16505	149,1	1729,6	0,865
15. Min.	16379	147,9	1716,2	0,858
20. Min.	14307	129,2	1498,7	0,749
25. Min.	15985	144,4	1675,0	0,838
30. Min.	16169	146,5	1694,2	0,847
				9,770*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.10 Meßwerte für Tier Nr. 10

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1172970	706450,0	211935,0	105,968
Spül-flüssigkeit	316006	5709,5	570950,0	285,475
Magen	3284	59,3	100,8	0,050
Mageninhalt	1651	29,8	83,4	0,042
Dünndarm	3312	59,8	299,0	0,149
Dünndarm-inhalt	10893	196,8	865,9	0,433
Dickdarm	2277	41,1	115,1	0,058
Dickdarm-inhalt	2884	52,1	276,1	0,138
Niere	10836	195,7	430,5	0,215
Leber	23044	416,3	3039,0	1,519
Herz	6624	118,6	119,6	0,060
Skelett-muskel	4100	67,3	7434,8	3,717
Serum 1. Min.	2263	20,4	242,8	0,121
5. Min.	5525	99,8	1187,6	0,594
10. Min.	13183	119,1	1416,7	0,708
15. Min.	14760	133,3	1586,3	0,793
20. Min.	16909	152,8	1817,7	0,909
25. Min.	17836	161,1	1917,1	0,959
30. Min.	18130	163,8	1948,6	0,974
				7,355*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.11 Meßwerte für Tier Nr. 11

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/ Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	2023669	1218786,8	365636,0	182,818
Spül-flüssigkeit	424602	7671,7	767170,0	383,585
Magen	3737	67,5	121,5	0,061
Mageninhalt	9267	167,4	485,5	0,243
Dünndarm	3376	60,9	249,7	0,125
Dünndarm-inhalt	6550	118,3	615,2	0,308
Dickdarm	2713	49,0	127,4	0,064
Dickdarm-inhalt	4698	84,8	127,2	0,064
Niere	19962	360,6	721,2	0,361
Leber	41360	747,2	5155,7	2,578
Herz	9547	172,4	172,4	0,086
Skelett-muskel	8296	71,4	8276,8	4,138
Serum 1. Min.	29254	264,3	3303,1	1,652
5. Min.	10793	97,5	1218,8	0,609
10. Min.	13705	123,8	1547,5	0,774
15. Min.	17937	162,0	1927,8	0,964
20. Min.	20826	188,1	2351,3	1,176
25. Min.	22932	207,2	2589,4	1,295
30. Min.	25099	226,7	2833,8	1,417
				9,455*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.12 Meßwerte für Tier Nr. 12

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1958383	1038893,3	311668,0	155,834
Spül-flüssigkeit	593917	9451,9	945190,0	472,595
Magen	6671	106,1	148,5	0,074
Mageninhalt	49552	788,5	473,1	0,237
Dünndarm	3133	49,8	194,2	0,097
Dünndarm-inhalt	4574	72,7	203,6	0,102
Dickdarm	2002	31,8	79,5	0,040
Dickdarm-inhalt	3594	57,1	102,8	0,051
Niere	7615	121,1	193,8	0,097
Leber	18619	296,3	1985,2	0,993
Herz	7393	117,6	94,1	0,047
Skelett-muskel	4331	62,7	6623,2	3,312
Serum 1. Min.	3184	25,3	288,4	0,144
5. Min.	9326	74,2	845,9	0,423
10. Min.	11218	89,3	1017,5	0,509
15. Min.	13255	105,5	1202,1	0,601
20. Min.	15580	123,9	1413,0	0,707
25. Min.	15991	127,2	1450,1	0,725
30. Min.	21169	168,4	1919,8	0,960
				6,010*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.13 Meßwerte für Tier Nr. 13

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1030749	410097,5	164039,0	82,020
Spül-flüssigkeit	483704	7697,9	769790,0	384,895
Magen	2326	37,0	59,2	0,030
Mageninhalt	1726	27,4	79,5	0,040
Dünndarm	4149	66,0	356,4	0,178
Dünndarm-inhalt	12256	195,0	1150,5	0,575
Dickdarm	3073	48,9	112,5	0,056
Dickdarm-inhalt	9644	153,4	199,4	0,099
Niere	12756	203,0	345,1	0,173
Leber	26896	428,0	3124,4	1,562
Herz	8258	131,4	105,2	0,053
Skelett-muskel	4483	32,4	4063,4	2,032
Serum 1. Min.	6087	48,4	653,4	0,327
5. Min.	13273	105,6	1425,6	0,713
10. Min.	13744	109,4	1476,2	0,738
15. Min.	16733	133,1	1796,9	0,898
20. Min.	15914	126,6	1709,1	0,846
25. Min.	19557	155,6	2100,6	1,050
30. Min.	19049	151,6	2045,9	1,023
				5,821*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.14 Meßwerte für Tier Nr. 14

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1747523	695277,5	278111,0	139,056
Spül-flüssigkeit	224634	3573,3	357300,0	178,650
Magen	3959	63,0	126,0	0,063
Mageninhalt	2781	44,2	88,4	0,044
Dünndarm	8483	135,0	783,0	0,392
Dünndarm-inhalt	17456	277,8	1555,9	0,778
Dickdarm	7758	123,4	382,5	0,191
Dickdarm-inhalt	4879	77,6	155,2	0,078
Niere	14550	231,5	648,2	0,324
Leber	37091	590,2	5783,9	2,892
Herz	11111	176,8	194,5	0,097
Skelett-muskel	6101	69,4	9265,6	4,633
Serum 1. Min.	4226	33,6	483,8	0,242
5. Min.	14022	111,6	1606,3	0,803
10. Min.	7656	121,8	1753,9	0,877
15. Min.	18840	149,9	2158,6	1,079
20. Min.	20720	164,9	2373,8	1,187
25. Min.	21530	171,3	2466,7	1,233
30. Min.	21245	169,1	2434,3	1,217
				10,709*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.15 Meßwerte für Tier Nr. 15

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1719414	912123,3	273637,0	136,819
Spül-flüssigkeit	169862	2703,2	270320,0	135,160
Magen	4610	73,3	87,9	0,044
Mageninhalt	1875	29,8	77,5	0,039
Dünndarm	8543	135,9	557,2	0,279
Dünndarm-inhalt	19314	307,3	1444,3	0,722
Dickdarm	7229	115,0	138,0	0,069
Dickdarm-inhalt	271	43,0	55,9	0,028
Niere	29542	470,1	846,2	0,423
Leber	31665	519,2	3324,9	1,662
Herz	6332	100,7	90,6	0,045
Skelett-muskel	5885	85,1	7509,6	3,755
Serum 1. Min.	12457	99,1	941,5	0,471
5. Min.	20124	160,1	1521,0	0,760
10. Min.	20417	162,5	1543,3	0,772
15. Min.	22238	176,9	1681,0	0,841
20. Min.	23059	183,5	1742,8	0,871
25. Min.	23339	185,7	1764,2	0,882
30. Min.	22054	175,5	1666,8	0,833
				7,899*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.16 Meßwerte für Tier Nr. 16

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	647612	343546,7	103064,0	51,532
Spül-flüssigkeit	159024	2530,8	253080,0	126,540
Magen	11263	179,2	250,9	0,125
Mageninhalt	112366	1788,2	1251,7	0,626
Dünndarm	12341	196,4	707,0	0,354
Dünndarm-inhalt	31666	503,9	1562,1	0,781
Dickdarm	3466	55,1	132,2	0,066
Dickdarm-inhalt	4298	68,4	157,3	0,079
Niere	29069	462,6	925,2	0,463
Leber	33506	533,2	4478,9	2,239
Herz	7218	114,8	91,8	0,046
Skelett-muskel	6958	85,2	7829,5	3,909
Serum 1. Min.	10279	81,8	809,3	0,405
5. Min.	22590	179,8	1779,5	0,890
10. Min.	21328	169,7	1680,0	0,840
15. Min.	19761	157,2	1556,3	0,778
20. Min.	23247	184,9	1831,0	0,916
25. Min.	16641	132,4	1310,8	0,655
30. Min.	17662	140,5	1391,0	0,695
Harn	186337	847,2	296,5	0,148
				9,531*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.17 Meßwerte für Tier Nr. 17

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	1016822	539406,7	161822,0	80,911
Spül-flüssigkeit	203229	3234,3	323430,0	161,715
Magen	11287	179,6	215,5	0,108
Mageninhalt	75114	1195,4	1554,0	0,777
Dünndarm	15536	247,2	791,0	0,396
Dünndarm-inhalt	3750	596,0	1847,6	0,924
Dickdarm	5101	81,1	178,4	0,089
Dickdarm-inhalt	767	122,0	146,4	0,073
Niere	28574	454,7	1000,3	0,500
Leber	57805	919,9	7267,2	3,634
Herz	9599	192,7	137,4	0,069
Skelett-muskel	6752	76,8	7191,8	3,596
Serum 1. Min.	20500	163,1	1647,3	0,824
5. Min.	26290	209,2	2117,4	1,056
10. Min.	25843	205,6	2076,6	1,038
15. Min.	25261	201,0	2030,1	1,015
20. Min.	27410	218,1	2202,8	1,101
25. Min.	26685	212,3	2144,2	1,072
30. Min.	25801	205,3	2073,5	1,037
Harn	55709	886,9	88,7	0,044
				11,247*

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.18 Meßwerte für Tier Nr. 18

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	408944	216936,7	65081,0	32,541
Spülflüssigkeit	154489	2458,6	245860,0	122,930
Magen	6230	99,1	118,9	0,060
Mageninhalt	13626	216,8	281,8	0,141
Dünndarm	12259	195,0	624,0	0,312
Dünndarminhalt	3249	517,0	1602,7	0,801
Dickdarm	7566	120,4	252,8	0,126
Dickdarminhalt	500	79,0	205,4	0,103
Niere	32452	516,4	826,2	0,413
Leber	53123	845,4	4565,2	2,283
Herz	9005	143,3	114,6	0,057
Skelettmuskel	5662	81,1	5268,1	2,634
Serum 1. Min.	11168	88,9	621,9	0,311
5. Min.	17103	136,1	952,4	0,476
10. Min.	19599	155,9	1091,7	0,546
15. Min.	19876	158,5	1107,1	0,554
20. Min.	21554	171,5	1200,5	0,600
25. Min.	26038	207,2	1450,1	0,725
30. Min.	24100	191,8	1342,3	0,671
Harn	30074	957,2	478,6	0,239
				7,84 *

*Außerhalb der Zunge und der Spülflüssigkeit nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.19 Meßwerte für Tier Nr. 19

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	255745	294578,3	206882,3	137,922
Kopf	232210	210360,9	1073387,6	715,592
Magen	859	48,9	83,3	0,056
Mageninhalt	671	38,4	32,7	0,022
Dünndarm	1238	71,1	202,4	0,135
Dünndarminhalt	1460	83,5	353,2	0,236
Dickdarm	948	54,0	147,9	0,099
Dickdarminhalt	1931	110,4	279,6	0,186
Niere	7312	418,0	694,7	0,463
Leber	16965	970,5	7278,8	4,853
Herz	4958	285,0	212,6	0,142
Skelettmuskel	1720	98,6	8848,0	5,899
Milz	971	55,2	25,5	0,017
Testes	91	5,0	9,8	0,007
Harnblase	425	95,5	4,9	0,003
Lunge	2619	150,3	207,0	0,138
Thymus	527	29,9	16,5	0,011
Gehirn	753	42,9	80,4	0,054
Nebenniere	147	24,1	1,7	0,001
Serum 1. Min.	12269	70,2	684,5	0,456
5. Min.	18941	108,4	1056,4	0,704
10. Min.	16933	96,9	944,3	0,630
15. Min.	14010	80,2	781,5	0,521
20. Min.	15733	90,0	877,5	0,585
25. Min.	16381	93,7	913,6	0,609
30. Min.	14340	82,1	799,9	0,533
Galle	107417	39331,2	9232,8	6,556
				19,411*

*Außerhalb der Zunge und des Kopfes nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.20 Meßwerte für Tier Nr. 20

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	295719	396938,9	338668,4	225,779
Kopf	112669	130181,5	579386,0	386,257
Magen	712	40,5	70,1	0,047
Mageninhalt	551	31,5	50,1	0,033
Dünndarm	1357	77,6	215,5	0,144
Dünndarminhalt	1373	41,0	157,0	0,105
Dickdarm	966	55,6	133,8	0,089
Dickdarminhalt	0	0,0	0,0	0,000
Niere	7058	404,5	634,3	0,423
Leber	12762	730,5	4383,0	2,922
Herz	3880	223,5	144,3	0,096
Skelettmuskel	1117	64,1	5244,4	3,496
Milz	658	53,5	19,1	0,013
Testes	12	0,0	0,0	0,000
Harnblase	0	0,0	0,0	0,000
Lunge	1833	104,9	149,1	0,099
Thymus	178	11,3	5,0	0,003
Gehirn	6736	386,3	720,6	0,480
Nebenniere	0	0,0	0,0	0,000
Serum 1. Min.	---	---	---	---
5. Min.	18299	104,7	933,8	0,621
10. Min.	15137	86,6	770,7	0,514
15. Min.	16849	96,4	858,0	0,572
20. Min.	16682	95,5	849,5	0,566
25. Min.	18694	106,9	951,9	0,635
30. Min.	17955	102,7	914,0	0,609
				8,559*

*Außerhalb der Zunge und des Kopfes nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.21 Meßwerte für Tier Nr. 21

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	252333	460004,9	291597,1	194,398
Kopf	142058	164125,3	738744,3	492,496
Magen	852	48,6	69,4	0,046
Mageninhalt	480	27,6	42,1	0,028
Dünndarm	1413	80,9	202,5	0,135
Dünndarminhalt	1738	99,6	386,1	0,257
Dickdarm	967	55,4	131,5	0,088
Dickdarminhalt	2376	136,1	422,9	0,282
Niere	8314	476,1	779,8	0,520
Leber	11717	670,5	4559,4	3,040
Herz	4595	263,6	176,2	0,118
Skelettmuskel	1250	71,5	5919,4	3,945
Milz	417	34,8	12,0	0,008
Testes	2	0,0	0,0	0,000
Harnblase	285	130,1	8,3	0,006
Lunge	2252	128,6	145,8	0,097
Thymus	234	14,0	7,8	0,005
Gehirn	685	39,1	69,4	0,046
Nebenniere	0	0,0	0,0	0,000
Serum 1. Min.	12920	73,9	679,9	0,453
5. Min.	20424	116,9	1075,0	0,717
10. Min.	19309	110,5	1016,1	0,677
15. Min.	19340	110,7	1018,0	0,679
20. Min.	17442	99,8	918,2	0,612
25. Min.	18408	105,3	968,8	0,646
30. Min.	16839	96,4	886,4	0,591
Galle	168452	14685,1	5139,8	2,570
				11,782*

*Außerhalb der Zunge und des Kopfes nachgewiesene Radioaktivitätsmenge

Tab. 2.22 Meßwerte für Tier Nr. 22

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	212309	211541,8	121594,2	81,063
Kopf	366429	209909,1	998957,4	665,972
Herz	3423	191,4	132,5	0,088
Skelettmuskel	1893	106,7	8838,1	5,892
Serum 1. Min.	17293	97,1	878,8	0,586
5. Min.	15244	85,6	774,7	0,517
10. Min.	12393	75,2	680,6	0,454
15. Min.	11191	62,9	568,8	0,379
20. Min.	11060	62,1	562,0	0,375
25. Min.	10584	59,5	538,0	0,359
30. Min.	10555	59,3	536,2	0,358

Tab. 2.23 Meßwerte für Tier Nr. 23

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	298305	417624,1	170850,0	113,900
Kopf	371716	212779,9	968669,5	645,780
Herz	1582	88,3	56,1	0,037
Skelettmuskel	1398	78,8	6146,0	4,277
Serum 1. Min.	4765	26,8	236,7	0,158
5. Min.	6173	34,7	306,7	0,204
10. Min.	5162	29,0	256,7	0,171
15. Min.	5162	29,0	256,7	0,171
20. Min.	5354	30,1	265,9	0,177
25. Min.	6026	38,1	300,3	0,200
30. Min.	5500	30,9	273,5	0,182

Tab. 2.24 Meßwerte für Tier Nr. 24

Organ	dp 50 min	pg/g pg/ml	pg/Organ	%o der appl. Dosis
Zunge	187893	240819,1	107610,0	71,740
Kopf	519624	297968,9	1110068,1	740,045
Herz	1032	57,7	36,5	0,024
Skelettmuskel	613	34,5	2757,6	0,184
Serum 1. Min.	2498	14,1	122,2	0,082
5. Min.	3800	21,4	185,8	0,124
10. Min.	3877	21,8	189,2	0,127
15. Min.	3764	21,2	184,0	0,123
20. Min.	3749	21,1	183,1	0,122
25. Min.	3924	22,1	191,8	0,128
30. Min.	4066	22,9	198,9	0,133

Tab. 3.1 Serummeßwerte (pg/ml) für die Tiere 1 - 24

Tier Nr.	1.	5.	10.	15.	20.	25.	30. Min.
1	21,0	77,2	113,1	124,8	151,1	127,8	127,5
2	151,7	196,4	198,8	188,3	204,9	194,0	195,0
3	76,1	100,2	97,2	98,4	107,3	102,2	107,8
4	84,8	156,7	131,5	126,5	118,8	120,2	120,4
5	192,3	275,1	261,2	249,0	214,2	211,1	220,2
6	202,8	185,9	183,7	178,9	170,5	160,9	157,8
7	103,8	148,9	149,1	138,8	143,8	145,3	182,4
8	41,1	128,6	118,4	147,4	143,9	146,9	166,2
9	22,7	97,4	149,1	147,9	129,2	144,4	146,1
10	20,4	99,8	119,1	134,3	152,8	161,1	163,8
11	264,3	97,5	123,8	162,0	188,1	207,2	226,7
12	25,3	74,2	89,3	105,5	123,9	127,2	168,4
13	48,4	105,6	109,4	133,1	126,6	155,6	151,6
14	33,6	111,6	121,8	149,9	164,9	171,3	169,1
15	99,1	160,1	162,5	176,9	183,5	185,7	175,5
16	81,8	179,8	169,7	157,2	184,9	132,4	140,5
17	163,1	209,2	205,6	201,0	218,1	212,3	205,3
18	88,9	136,1	155,9	158,5	171,5	207,2	191,8
19	70,2	108,4	96,9	80,2	90,0	93,7	82,1
20	---	104,7	86,6	96,4	95,4	106,9	102,7
21	73,9	116,9	110,5	110,7	99,8	105,3	96,4
22	97,1	85,6	75,2	62,9	62,1	59,5	59,3
23	26,8	34,7	29,0	29,0	30,1	38,1	30,9
24	14,1	21,4	21,8	21,2	21,1	22,1	22,9

Tab. 3.2 Pharmakokinetische Parameter (A, k_1, k_2) und Bestimmtheitsmaß (B) der Tiere 1 - 24

Tier-Nr.	A	k_1	k_2	B
1	327,432	0,025567	0,085651	0,97171
2	196,797	0,000159	1,474015	0,91852
3	102,307	0,0	1,363221	0,85324
4	154,406	0,010435	0,850209	0,87283
5	289,718	0,011369	1,125478	0,89727
6	199,916	0,008177	-----*	0,95352
7	151,422	0,0	1,154218	0,61283
8	147,615	0,0	0,329270	0,89994
9	167,623	0,005903	0,202574	0,95594
10	160,449	0,0	0,153368	0,97486
11	247,292	0,0	0,074523	0,97678
12	159,463	0,0	0,086095	0,89674
13	139,225	0,0	0,269164	0,84215
14	167,032	0,0	0,179117	0,59553
15	174,836	0,0	0,805336	0,90894
16	198,689	0,011707	0,505704	0,84551
17	208,599	0,0	1,522891	0,90686
18	173,673	0,0	0,538272	0,67592
19	106,255	0,008468	1,117339	0,69355
20	101,189	0,0	0,316306	0,82284
21	120,661	0,007127	0,969324	0,95584
22	94,161	0,019243	-----*	0,89858
23	31,966	0,0	1,824384	0,25347
24	21,943	0,0	1,024484	0,93434

* : für k_2 unterschritt der zu errechnende Wert die im Rechenprogramm eingehende Konvergenzgrenze von 10^{-5}.

Tab. 4.1 Organkonzentrationen
pg/g bzw. pg/ml

Tier Nr.	MDT	Niere	Leber	Herz-muskel	Skelett-muskel	Serum 1.min
1	141,3	196,4	296,4	84,6	77,5	21,0
2	282,8	431,5	907,0	260,1	132,7	151,7
3	236,5	174,2	360,0	84,2	349,2	76,1
4	238,8	427,5	495,5	128,9	116,9	84,8
5	449,3	621,1	1013,2	202,1	138,9	192,3
6	832,7	611,0	958,3	280,0	246,8	202,8
7	153,7	527,8	567,7	132,6	95,1	103,8
8	96,2	604,7	863,9	187,3	123,4	41,1
9	136,5	295,3	443,6	145,5	98,2	22,7
10	79,1	195,7	416,3	118,6	67,3	20,4
11	95,4	360,6	747,2	172,4	71,4	264,3
12	92,4	121,1	296,3	117,6	62,7	25,3
131	100,9	203,0	428,0	131,4	32,4	48,4
14	150,8	231,5	590,2	176,8	69,4	33,6
15	156,3	470,1	519,2	100,7	85,1	99,1
16	300,8	462,6	533,2	114,8	85,2	81,8
17	387,9	454,7	919,9	192,7	76,8	163,1
18	228,6	516,4	845,4	143,3	81,1	88,9
19	---	418,0	970,5	285,0	98,6	70,2
20	---	404,5	730,5	223,5	64,1	---
21	---	476,1	670,5	263,6	71,5	73,9
$\bar{x}$	231,1	390,7	646,3	168,8	94,8	78,4
s	169,2	154,1	236,0	63,5	43,1	57,2

Tab. 4.2 Standardisierte Meßdaten

CASE No.	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL	SERUM
1	-1.261	-1.482	-1.326	-0.400	-1.003
2	0.265	1.104	1.436	0.880	1.281
3	-1.405	-1.213	-1.332	0.001	-0.040
4	0.239	-0.639	-0.629	0.514	0.112
5	1.496	1.554	0.523	1.024	1.991
6	1.430	1.322	1.750	3.527	2.174
7	0.890	-0.333	-0.570	0.008	0.444
8	1.389	0.922	0.291	0.664	-0.652
9	-0.619	-0.859	-0.367	0.080	-0.973
10	-1.265	-0.975	-0.791	-0.637	-1.014
11	-0.195	0.427	0.056	-0.542	-1.059
12	-1.750	-1.483	-0.807	-0.744	-0.928
13	-1.218	-0.925	-0.589	-1.446	-0.524
14	-1.033	-0.238	0.125	-0.588	-0.783
15	0.516	-0.539	-1.073	-0.224	0.362
16	0.467	-0.479	-0.851	-0.222	0.060
17	0.416	1.159	0.376	-0.417	1.480
18	0.816	0.843	-0.402	-0.317	0.184
19	0.177	1.373	1.828	0.089	-0.143
20	0.090	0.357	0.860	-0.711	-0.891
21	0.555	0.102	1.492	-0.539	-0.078

Tab. 4.3 Clusterbildung mit dem Amalgamierungsverfahren

DETAILS OF THE AMALGAMATION (CLUSTERING) PROCESS

FOR EACH AMALGAMATION, THE FOLLOWING ARE PRINTED

-- THE DISTANCE BETWEEN THE TWO CLUSTERS JOINED

-- THE CASE NUMBERS FOR THE 'BOUNDARIES' OF THE NEWLY FORMED CLUSTER AS GIVEN IN THE CLUSTER TREE WHICH FOLLOWS THESE DETAILS

-- THE NUMBER OF CASES IN THE CLUSTER (SUM OF THE CASE WEIGHTS FOR THE CLUSTER IF CASE WEIGHT VARIABLE IS SPECIFIED)

-- THE (WEIGHTED) AVERAGES OF THE VARIABLES FOR THE CLUSTER (DIFFERENCES BETWEEN CLUSTERS CAN BE DESCRIBED IN TERMS OF THOSE VARIABLES WHOSE MEANS DIFFER MOST BETWEEN THE CLUSTERS)

AMALGAMATION ORDER	DISTANCE	CASES		SUM OF CS.WTS.	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL	SERUM
1	0.383	16	15	2.000	0.491	-0.509	-0.962	-0.223	0.211
2	0.671	15	7	3.000	0.624	-0.450	-0.831	-0.146	0.289
3	0.715	12	10	2.000	-1.507	-1.229	-0.799	-0.690	-0.971
4	0.699	10	1	3.000	-1.425	-1.313	-0.975	-0.594	-0.981
5	0.831	7	4	4.000	0.528	-0.497	-0.781	0.019	0.244
6	0.889	20	11	2.000	-0.053	0.392	0.458	-0.626	-0.975
7	1.131	13	1	4.000	-1.373	-1.216	-0.878	-0.807	-0.867
8	1.132	14	9	2.000	-0.826	-0.548	-0.121	-0.254	-0.878
9	1.243	3	1	5.000	-1.380	-1.216	-0.969	-0.645	-0.702
10	1.286	9	1	7.000	-1.222	-1.025	-0.727	-0.533	-0.752
11	1.463	18	4	5.000	0.586	-0.229	-0.705	-0.048	0.232
12	1.507	21	19	2.000	0.366	0.738	1.660	-0.225	-0.111
13	1.627	19	11	4.000	0.157	0.565	1.059	-0.426	-0.543
14	1.695	17	2	2.000	0.340	1.132	0.906	0.232	1.
15	1.631	5	2	3.000	0.725	1.273	0.778	0.496	1.564
16	1.854	11	8	5.000	0.403	0.636	0.905	-0.208	-0.565
17	2.009	8	4	10.000	0.494	0.204	0.100	-0.128	-0.166
18	2.260	4	2	13.000	0.548	0.450	0.257	0.016	0.238
19	2.749	2	1	20.000	-0.072	-0.066	-0.087	-0.176	-0.109
20	5.146	6	1	21.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Tab. 4.4 Anfängliches Abstandsmaß zwischen den Tieren 1 bis 21

INITIAL DISTANCES BETWEEN CASES

CASE NUMBER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	0.0	4.85	1.09	2.35	5.59	7.08	2.96	4.08	1.40	0.77	2.59	0.80	1.49	1.95	2.45
2	4.85	0.0	4.28	2.97	1.75	3.05	2.82	2.53	3.69	4.38	3.17	4.83	4.37	3.41	3.33
3	1.09	4.28	0.0	1.95	4.97	6.43	2.62	3.98	1.60	1.31	2.72	1.35	1.73	2.03	2.10
4	2.35	2.97	1.95	0.0	3.39	4.92	0.94	2.28	1.49	2.23	2.07	2.71	2.54	2.09	0.94
5	5.59	1.75	4.97	3.39	0.0	2.80	2.92	2.75	4.56	5.25	4.01	5.76	5.21	4.48	3.48
6	7.08	3.05	6.43	4.92	2.80	0.0	4.88	4.30	5.93	6.82	5.77	7.34	7.04	6.07	5.44
7	2.96	2.82	2.62	0.94	2.92	4.88	0.0	2.05	2.15	2.77	2.17	3.29	2.80	2.45	0.70
8	4.08	2.53	3.98	2.28	2.75	4.30	2.05	0.0	2.84	3.69	2.10	4.35	3.93	2.97	2.56
9	1.40	3.69	1.60	1.49	4.56	5.93	2.15	2.84	0.0	1.06	1.55	1.59	1.72	1.13	1.94
10	0.77	4.38	1.31	2.23	5.25	6.82	2.77	3.69	1.06	0.0	1.96	0.72	0.97	1.22	2.35
11	2.59	3.17	2.72	2.07	4.01	5.77	2.17	2.10	1.55	1.96	0.0	2.62	2.10	1.11	2.20
12	0.80	4.83	1.35	2.71	5.76	7.24	3.29	4.35	1.59	0.72	2.62	0.0	1.14	1.73	2.93
13	1.48	4.37	1.73	2.54	5.21	7.04	2.80	3.93	1.72	0.97	2.10	1.14	0.0	1.35	2.38
14	1.95	3.41	2.03	2.09	4.48	6.07	2.46	2.97	1.13	1.22	1.11	1.73	1.35	0.0	2.32
15	2.45	3.33	2.10	0.94	3.48	5.44	0.70	2.56	1.94	2.35	2.20	2.83	2.38	2.32	0.0
16	2.32	3.24	2.08	0.82	3.52	5.43	0.69	2.33	1.65	2.14	1.85	2.68	2.22	2.03	0.38
17	4.34	1.69	3.79	2.65	1.92	4.36	2.14	2.59	3.46	3.87	2.73	4.36	3.61	3.04	2.51
18	3.46	2.53	3.19	1.81	2.62	4.90	1.26	1.57	2.54	3.05	1.73	3.68	3.01	2.42	1.58
19	4.60	1.70	4.38	3.22	2.98	4.33	3.09	3.15	3.34	3.97	2.33	4.49	3.95	2.80	3.54
20	3.18	2.86	3.28	2.40	3.85	5.56	2.34	2.07	2.03	2.52	0.89	3.09	2.48	1.48	2.55
21	3.82	2.23	3.72	2.51	3.26	4.89	2.26	2.14	2.63	3.25	1.92	3.72	3.09	2.24	2.70

	16	17	18	19	20	21
1	2.32	4.34	3.46	4.60	3.18	3.82
2	3.24	1.69	2.53	1.70	2.86	2.23
3	2.08	3.79	3.19	4.38	3.28	3.72
4	0.82	2.65	1.81	3.22	2.40	2.51
5	3.52	1.92	2.62	2.98	3.85	3.26
6	5.43	4.36	4.90	4.33	5.56	4.89
7	0.69	2.14	1.26	3.09	2.34	2.26
8	2.33	2.59	1.57	2.15	2.07	2.14
9	1.65	3.46	2.54	3.34	2.03	2.63
10	2.14	3.87	3.05	3.97	2.52	3.25
11	1.85	2.73	1.73	2.33	0.89	1.92
12	2.68	4.36	3.68	4.49	3.09	3.72
13	2.22	3.61	3.01	3.95	2.48	3.09
14	2.03	3.04	2.42	2.80	1.48	2.24
15	0.38	2.51	1.58	3.54	2.55	2.70
16	0.0	2.50	1.45	3.29	2.22	2.44
17	2.50	0.0	1.60	2.26	2.59	2.20
18	1.45	1.60	0.0	2.44	1.92	2.08
19	3.29	2.26	2.44	0.0	1.78	1.51
20	2.22	2.59	1.92	1.78	0.0	1.17
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Tab. 4.5 Graphische Darstellung der amalgamierenden Clusterbildung

Tab. 5.1 K-MEANS-CLUSTERING, Gruppierung in 2 Cluster

CLUSTER 1 OF 2 CONTAINS 10 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER
02	1.0000	98.8609	494.6706
05	1.0000	221.4568	669.9597
06	1.0000	236.3308	655.3478
08	1.0000	135.3250	520.1441
11	1.0000	202.9115	310.2959
17	1.0000	100.3751	511.3156
18	1.0000	90.0087	452.5263
19	1.0000	148.6828	558.8912
20	1.0000	180.5895	318.1099
21	1.0000	203.1930	316.7838
AVERAGE DISTANCE		161.7734	480.8045

CLUSTER 2 OF 2 CONTAINS 11 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER
01	1.0000	192.1452	658.1439
03	1.0000	161.1802	609.8928
04	1.0000	142.9932	384.0988
07	1.0000	261.1986	310.6163
09	1.0000	45.5442	475.1165
10	1.0000	116.3829	552.1899
12	1.0000	238.6931	689.7312
13	1.0000	111.5123	536.9408
14	1.0000	167.9242	386.5540
15	1.0000	189.4961	365.3421
16	1.0000	184.3633	348.7692
AVERAGE DISTANCE		164.6758	483.3996

Tab. 5.2 Gruppierung in 2 Cluster, statistische Daten

CLUSTER MEANS

	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL	SERUM
1	489.8600	862.6400	221.0000	110.5300	102.9200
2	300.4727	449.6727	121.4273	80.4182	56.0909
GRAND MEAN	390.6571	646.3238	168.8429	94.7571	78.3905

CLUSTER STANDARD DEVIATIONS

1	94.1519	113.8729	49.0123	55.1643	68.9975
2	143.9045	102.1110	26.7658	22.4410	33.3837

MEAN SQUARES

BETWEEN	187877.5860	893315.0740	51934.2896	4749.4942	11486.9530
WITHIN	15098.2245	11629.9993	1514.9433	1706.5209	2841.5971
D.F.	1,19	1,19	1,19	1,19	1,19
F-RATIO	12.4437	76.8113	34.2813	2.7831	4.0424
P-VALUE	0.003	0.000	0.000	0.150	0.075

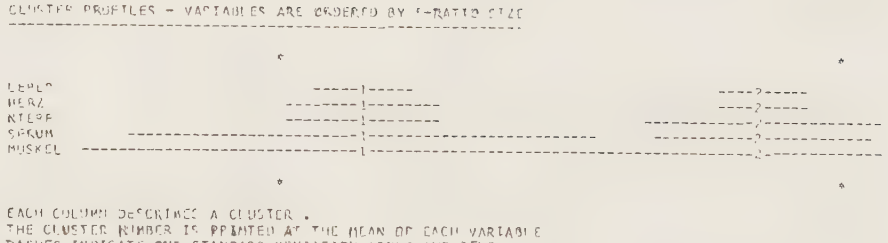
POOLED WITHIN CLUSTER COVARIANCES

NIERE	15098.				
LEBER	8224.	11630.			
HERZ	96.	1314.	1515.		
MUSKEL	2588.	2083.	519.	1707.	
SERUM	3706.	3654.	343.	1404.	2842.

POOLED WITHIN CLUSTER CORRELATIONS

NIERE	1.0000				
LEBER	0.6206	1.0000			
HERZ	0.0201	0.3129	1.0000		
MUSKEL	0.5098	0.4675	0.3228	1.0000	
SERUM	0.5658	0.6356	0.1655	0.6375	1.0000

Tab. 5.3 Pharmakokinetische Daten
Gruppierung in 2 Cluster



Tab. 6.1 K-MEANS-CLUSTERING, Gruppierung in 3 Cluster

CLUSTER 1 OF 3 CONTAINS 10 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN THIRD CLUSTER
02	1.0000	98.8609	411.5049	584.1265
05	1.0000	221.4568	524.8843	762.4615
06	1.0000	236.3308	514.4012	746.4194
08	1.0000	135.3250	371.3064	616.2925
11	1.0000	202.9115	262.7463	381.1854
17	1.0000	100.3751	404.8824	592.1270
18	1.0000	90.0087	320.8483	544.4454
19	1.0000	148.6828	475.2899	628.6598
20	1.0000	180.5895	247.5466	396.8008
21	1.0000	203.1930	204.5122	408.7005
AVERAGE DISTANCE		161.7734	373.7922	566.1219

CLUSTER 2 OF 3 CONTAINS 4 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN THIRD CLUSTER
04	1.0000	60.8364	384.0988	251.9222
07	1.0000	70.2001	310.6163	371.2719
15	1.0000	24.4285	365.3421	299.2252
16	1.0000	18.6044	348.7692	294.3864
AVERAGE DISTANCE		43.5174	352.2066	304.2014

CLUSTER 3 OF 3 CONTAINS 7 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER
01	1.0000	115.7118	658.1439	439.4694
03	1.0000	80.2548	609.8928	347.1337
09	1.0000	107.4105	475.1165	209.8798
10	1.0000	21.1524	552.1899	308.2219
12	1.0000	136.0643	689.7312	427.5700
13	1.0000	48.5030	536.9408	297.6816
14	1.0000	195.7133	386.5540	262.7729
AVERAGE DISTANCE		100.6872	558.3670	327.5328

Tab. 6.2 Gruppierung in 3 Cluster, statistische Daten

CLUSTER MEANS

	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL	SERUM
1	489.8600	862.6400	221.0000	110.5300	102.9200
2	472.0000	528.9000	119.2500	95.5750	92.3750
3	202.4571	404.4000	122.6714	71.7571	35.3571
GRAND MEAN	390.6571	646.3238	168.8429	94.7571	78.3905

CLUSTER STANDARD DEVIATIONS

1	94.1519	113.8729	49.0123	55.1643	68.9973
2	41.5767	30.1860	14.5516	14.9705	10.7233
3	53.1717	101.7168	32.9115	22.0591	20.5117

MEAN SQUARES

BETWEEN	186406.6953	466385.1279	25982.0436	3096.7528	9881.1586
WITHIN	5662.8034	10084.1558	1597.4514	1721.1048	2539.7212
D.F.	2,18	2,18	2,18	2,18	2,18
F-RATIO	32.9177	46.2493	16.2647	1.7993	3.8906
P-VALUE	0.000	0.000	0.000	0.238	0.041

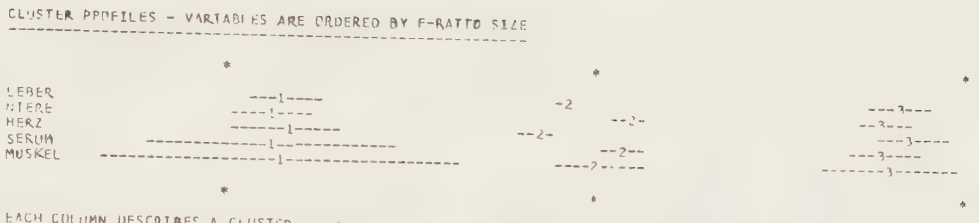
POOLED WITHIN CLUSTER COVARIANCES

NIERE	5663.				
LEBER	3935.	10084.			
HERZ	232.	1447.	1597.		
MUSKEL	1824.	1779.	559.	1721.	
SERUM	1738.	2853.	390.	1290.	2540.

POOLED WITHIN CLUSTER CORRELATIONS

NIERE	1.0000				
LEBER	0.5207	1.0000			
HERZ	0.0772	0.3605	1.0000		
MUSKEL	0.5841	0.4271	0.3374	1.0000	
SERUM	0.4584	0.5638	0.1936	0.6169	1.0000

Tab. 6.3 Pharmakokinetische Daten
Gruppierung in 3 Cluster



Tab. 7.1 K-MEANS-CLUSTERING, Gruppierung in 4 Cluster

CLUSTER 1 OF 4 CONTAINS 7 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN THIRD CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FOURTH CLUSTER
02	1.0000	102.9485	411.5049	234.5086	584.1265
05	1.0000	147.6185	524.8843	399.7204	762.4615
06	1.0000	177.9576	514.4012	399.7444	746.4194
08	1.0000	140.1719	371.3064	249.6852	616.2925
17	1.0000	95.8162	404.8824	243.4151	592.1270
18	1.0000	128.3836	320.8483	188.9231	544.4454
19	1.0000	146.4237	475.2899	266.0970	628.6598
AVERAGE DISTANCE		134.1886	431.8739	283.1563	639.2189

CLUSTER 2 OF 4 CONTAINS 4 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN THIRD CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FOURTH CLUSTER
04	1.0000	60.8364	452.3661	247.8638	251.9222
07	1.0000	70.2001	371.0969	217.7695	371.2719
15	1.0000	24.4285	430.3558	244.7734	299.2252
16	1.0000	18.6044	415.9585	223.2421	294.3864
AVERAGE DISTANCE		43.5174	417.4443	233.4122	304.2014

CLUSTER 3 OF 4 CONTAINS 3 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FOURTH CLUSTER
11	1.0000	80.7943	276.0911	262.7463	381.1854
20	1.0000	21.9618	258.0463	247.5466	396.8008
21	1.0000	95.1701	274.4184	204.5122	408.7005
AVERAGE DISTANCE		65.9754	269.5186	238.2684	395.5622

CLUSTER 4 OF 4 CONTAINS 7 CASES

CASE	WEIGHT	DISTANCE FROM CENTER IN THIS CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN FIRST CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN SECOND CLUSTER	DISTANCE FROM CENTER IN THIRD CLUSTER
01	1.0000	115.7118	731.6105	369.6395	491.8950
03	1.0000	80.2548	681.1218	347.1337	452.2684
09	1.0000	107.4105	549.5450	209.8798	308.1098
10	1.0000	21.1524	626.3849	308.2219	384.7365
12	1.0000	136.0643	763.5552	427.5700	522.0508
13	1.0000	48.5030	611.1595	297.6816	369.6304
14	1.0000	195.7133	460.2569	262.7729	225.7003
AVERAGE DISTANCE		100.6872	631.9477	317.5571	393.4845

Tab. 7.2 Gruppierung in 4 Cluster, statistische Daten

CLUSTER MEANS

	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL	SERUM
1	522.4857	925.4571	221.5000	128.3286	130.0143
2	472.0000	528.9000	119.2500	95.5750	92.3750
3	413.7333	716.0667	219.8333	69.0000	39.7000
4	202.4571	404.4000	122.6714	71.7571	35.3571
GRAND MEAN	390.6571	646.3238	168.8429	94.7571	78.3905

CLUSTER STANDARD DEVIATIONS

1	89.5790	59.6885	53.9060	57.6775	63.1349
2	41.5767	30.1860	14.5516	14.9705	10.7233
3	58.3010	40.3356	45.7104	4.2438	30.0045
4	53.1717	101.7168	32.9115	22.0591	20.5117

MEAN SQUARES

BETWEEN	132550.0864	341614.4780	17323.3068	4528.4175	12297.1083
WITHIN	4534.9172	5261.2721	1691.0759	1387.5376	1681.5278
D.F.	3,17	3,17	3,17	3,17	3,17
F-RATIO	29.2288	64.9300	10.2440	3.2636	7.3131
P-VALUE	0.000	0.000	0.000	0.056	0.004

POOLED WITHIN CLUSTER COVARIANCES

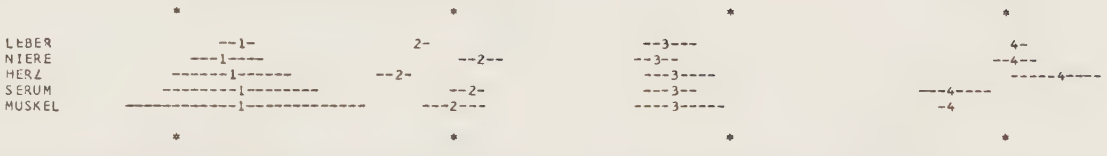
NIERE	4535.				
LEBER	1353.	5261.			
HERZ	223.	1489.	1691.		
MUSKEL	1134.	349.	580.	1388.	
SERUM	627.	685.	394.	704.	1682.

POOLED WITHIN CLUSTER CORRELATIONS

NIERE	1.0000				
LEBER	0.2771	1.0000			
HERZ	0.0807	0.4991	1.0000		
MUSKEL	0.4520	0.1293	0.3787	1.0000	
SERUM	0.2272	0.2303	0.2339	0.4608	1.0000

Tab. 7.3 Pharmakokinetische Daten
Gruppierung in 4 Cluster

CLUSTER PROFILES - VARIABLES ARE ORDERED BY F-RATIO SIZE



EACH COLUMN DESCRIBES A CLUSTER .
THE CLUSTER NUMBER IS PRINTED AT THE MEAN OF EACH VARIABLE
DASHES INDICATE ONE STANDARD DEVIATION ABOVE AND BELOW

Tab. 8.1 Anreicherungsfaktoren der Organkonzentrationen gegenüber den Serumskonzentrationen

TIER Nr.	MDT	NIERE	LEBER	HERZ	MUSKEL
01	1,108	1,540	2,325	0,664	0,608
02	1,450	2,213	4,651	1,334	0,681
03	2,194	1,616	3,340	0,781	-
04	1,983	3,551	4,115	1,071	0,971
05	2,040	2,821	4,601	0,918	0,631
06	5,277	3,872	6,073	1,774	1,564
07	0,843	2,894	3,112	0,727	0,521
08	0,579	3,638	5,198	1,127	0,742
09	0,932	2,016	3,028	0,993	0,670
10	0,483	1,195	2,542	0,724	0,411
11	0,421	1,591	3,296	0,760	0,315
12	0,549	0,719	1,760	0,698	0,372
13	0,666	1,339	2,823	0,867	0,214
14	0,892	1,369	3,490	1,046	0,410
15	0,891	2,679	2,958	0,574	0,485
16	2,141	3,293	3,795	0,817	0,606
17	1,889	2,215	4,481	0,939	0,374
18	1,192	2,692	4,408	0,747	0,423
19	-	5,091	11,821	3,471	1,201
20	-	3,939	7,113	2,176	0,624
21	-	4,939	6,955	2,734	0,742
$\bar{x}$	1,418	2,630	4,376	1,188	0,628
$\pm$ s	1,140	1,226	2,224	0,750	0,318

10. Anhang: Abbildungen 1 bis 25

Abb. 1: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 1 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

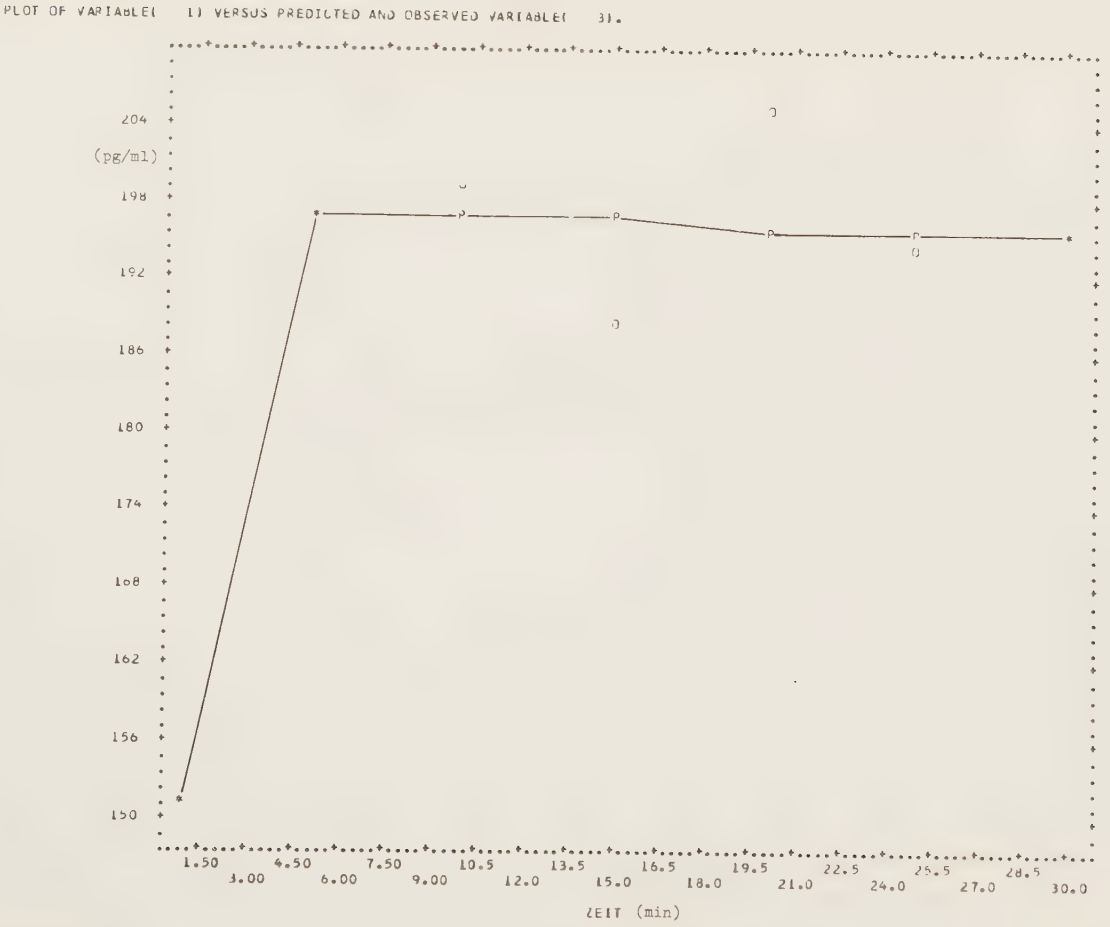


Abb. 2: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 2
nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

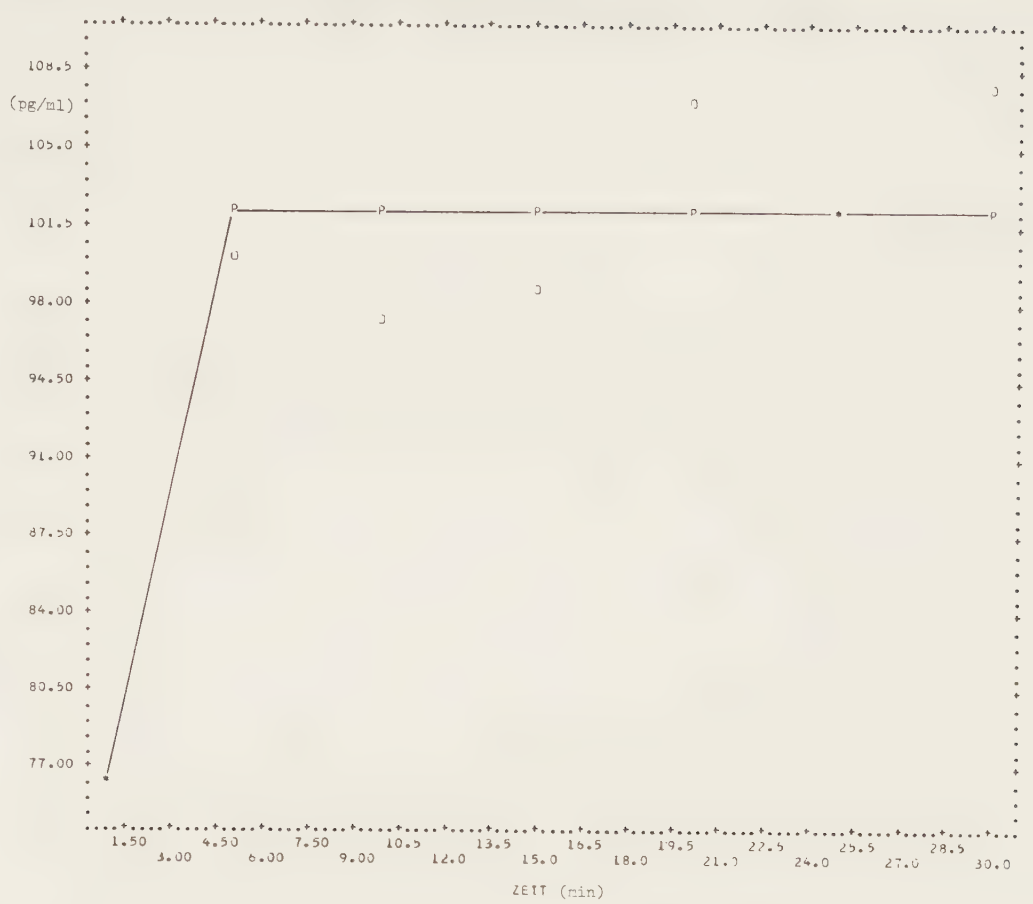


Abb. 3: Verlauf der Serumkonzentration (pg/ml) bei Versuchsnr. [illegible] nach lingualer Applikation von [illegible]

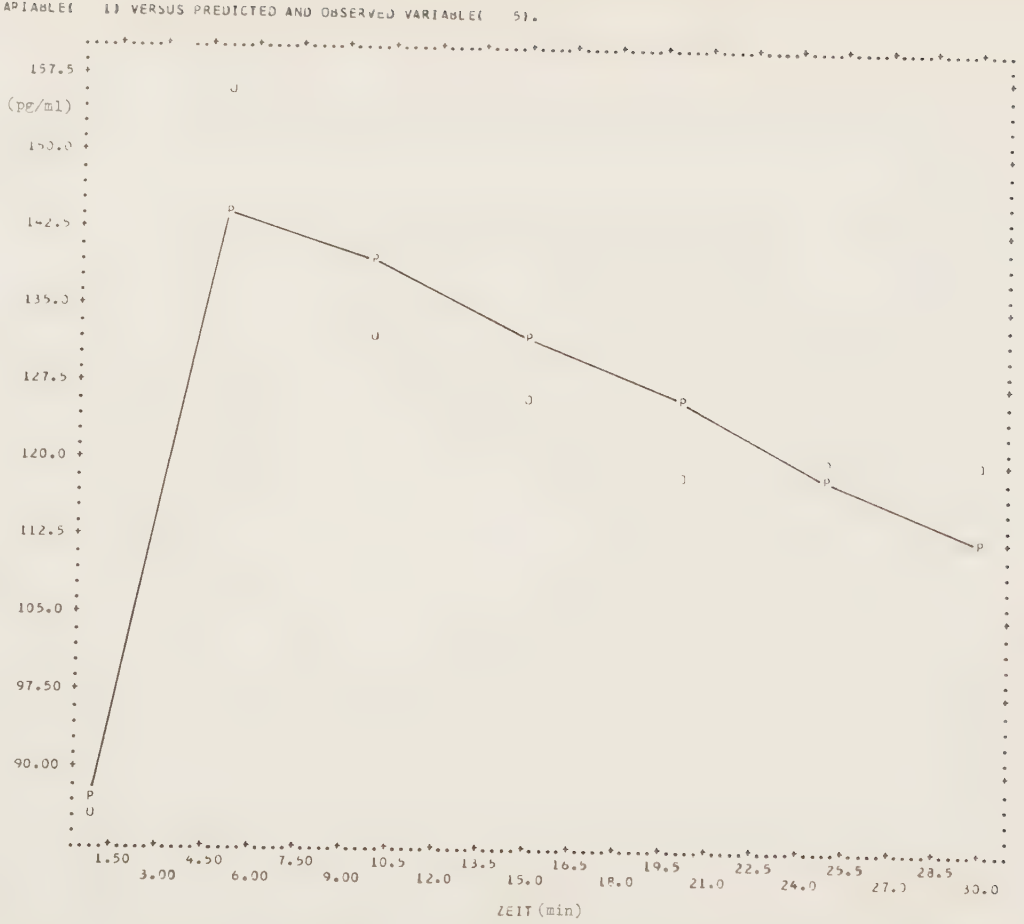


Abb. 4: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 4 nach [illegible] Applikation von [illegible]

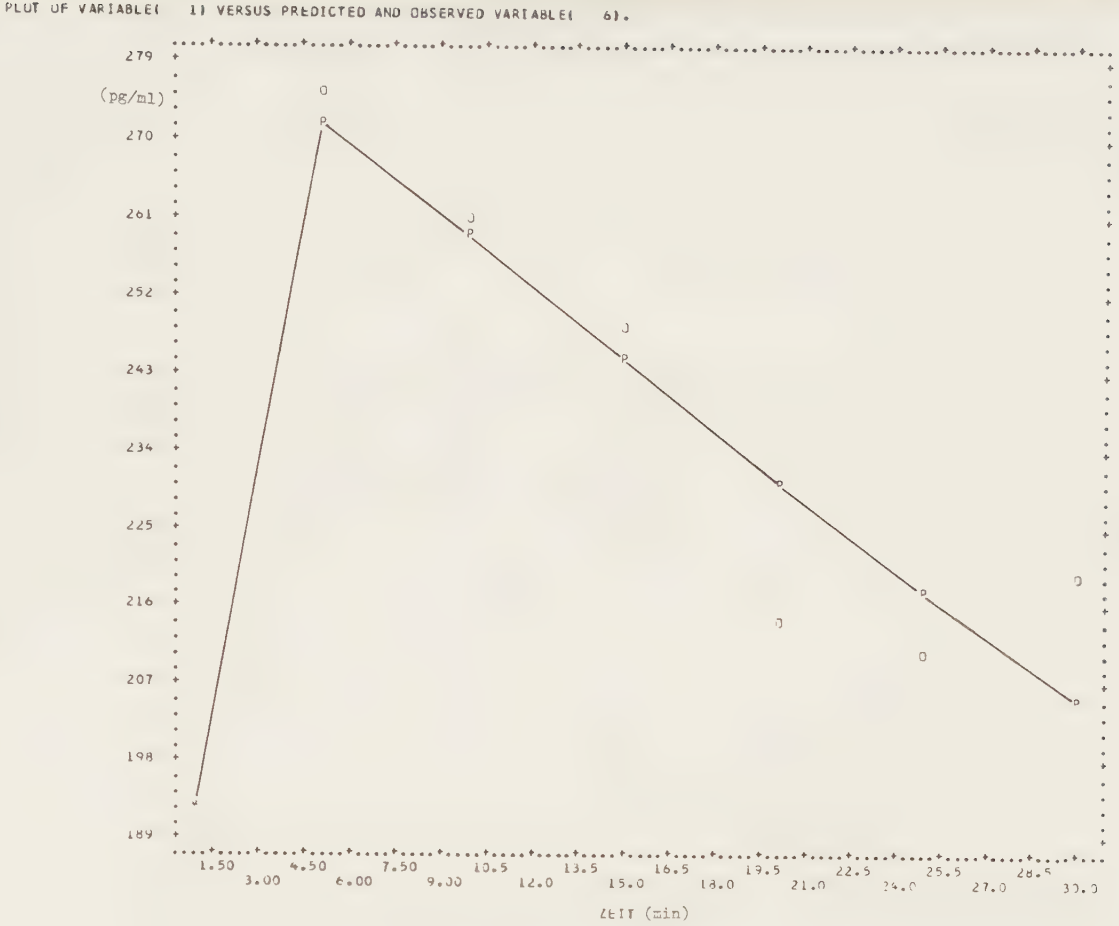


Abb. 5: Verlauf der Serumkonzentration (pg/ml) bei Tier Nr. 5
nach lingualer Applikation von g-S[illegible]

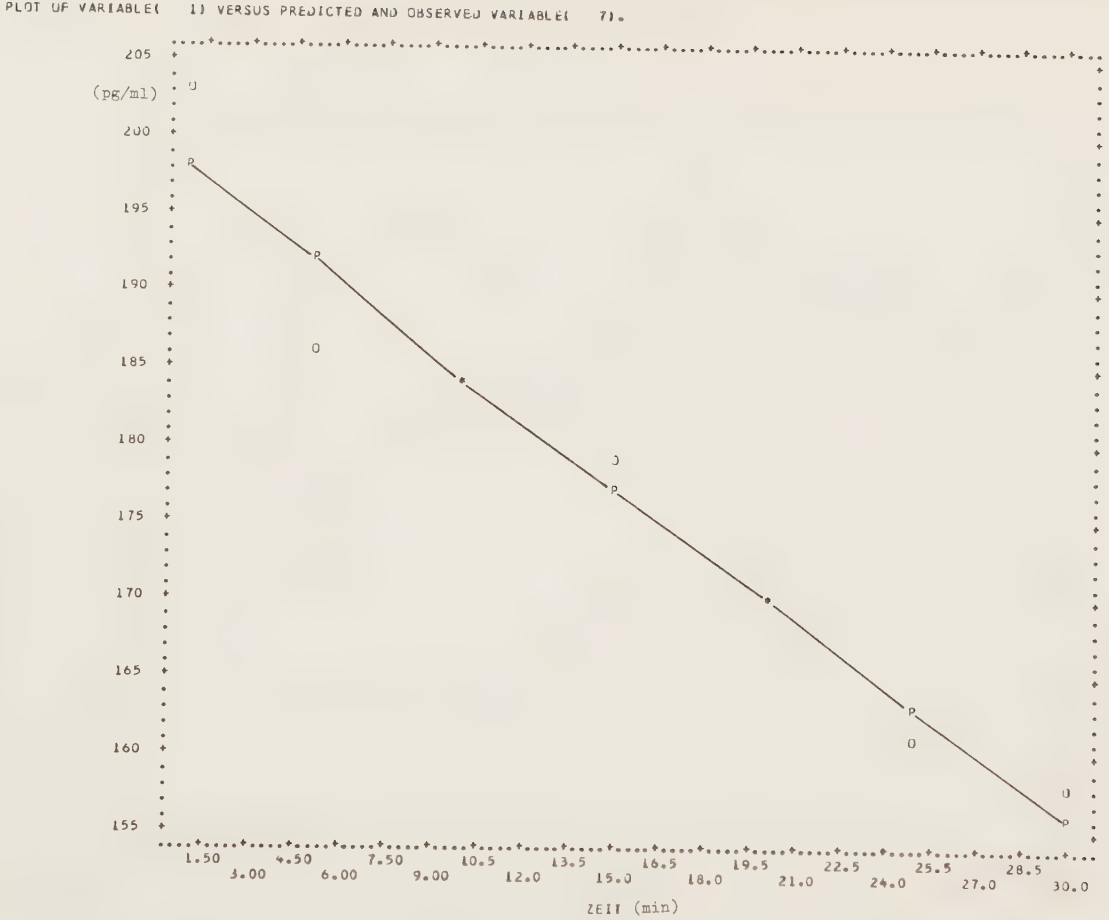


Abb. 6: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 6 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

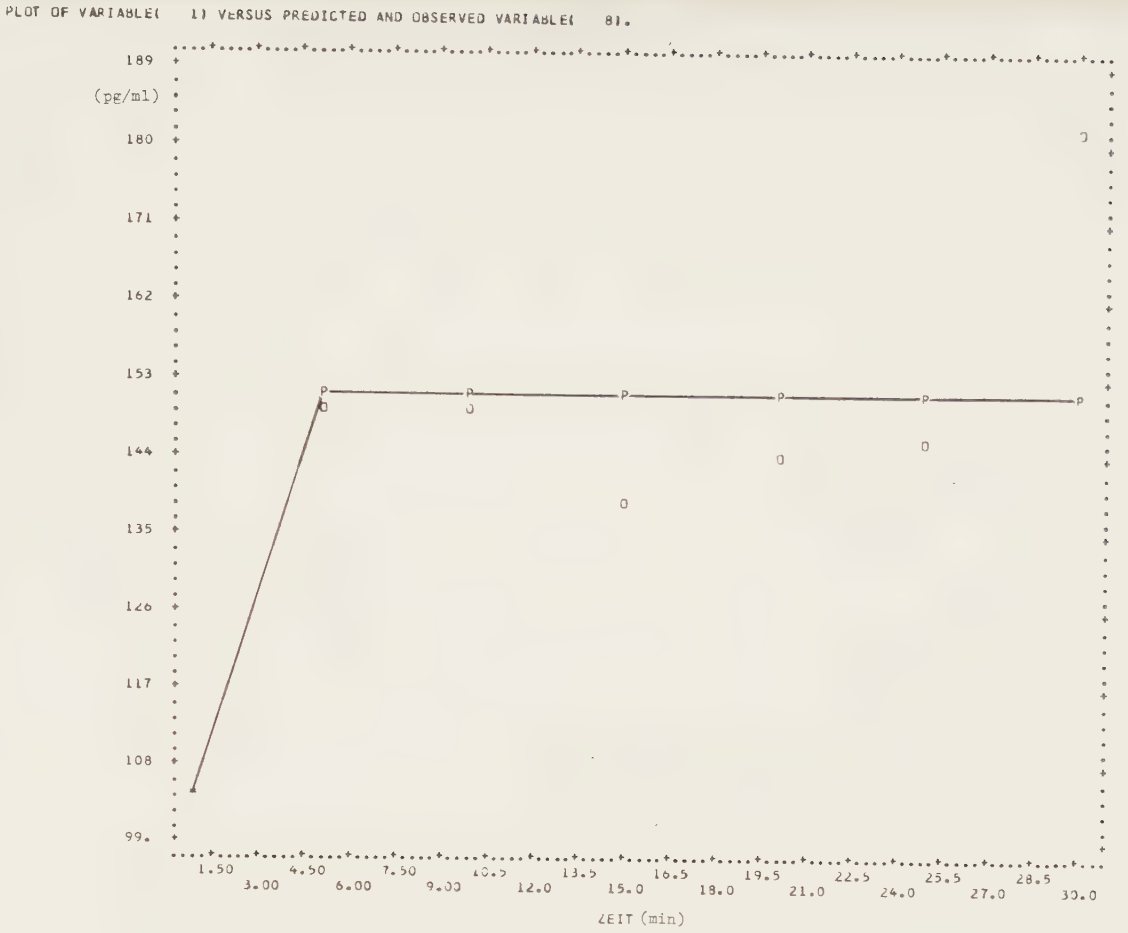


Abb. 7: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 7 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

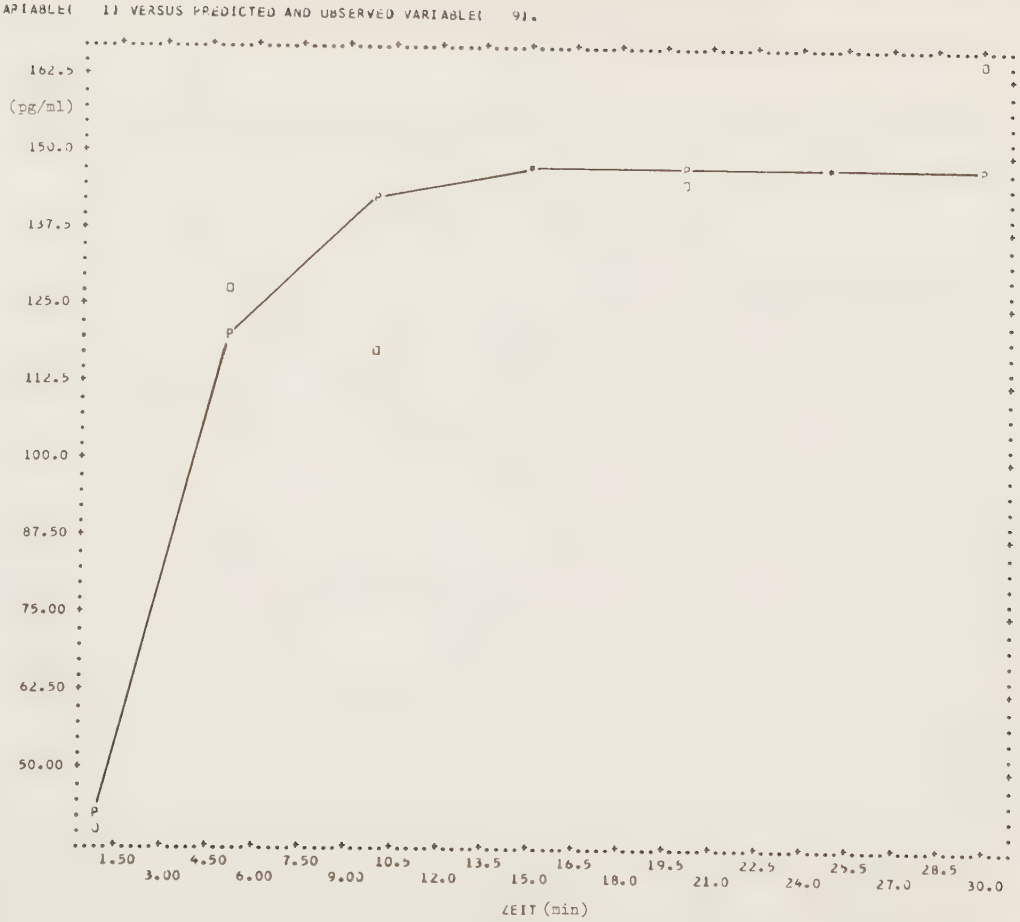


Abb. 8: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 8
nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

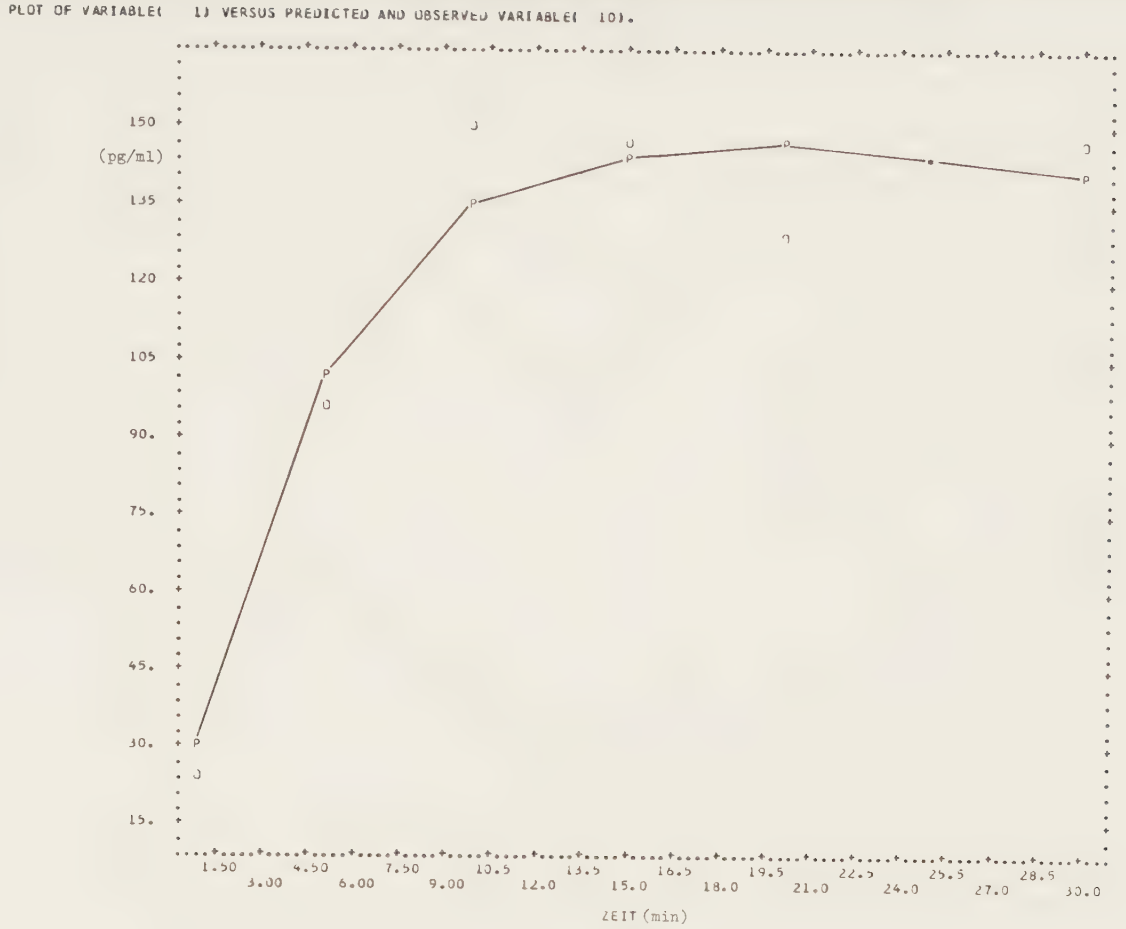


Abb. 9: Verlauf der Serumkonzentration (pg/ml) bei Tier Nr. 9 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

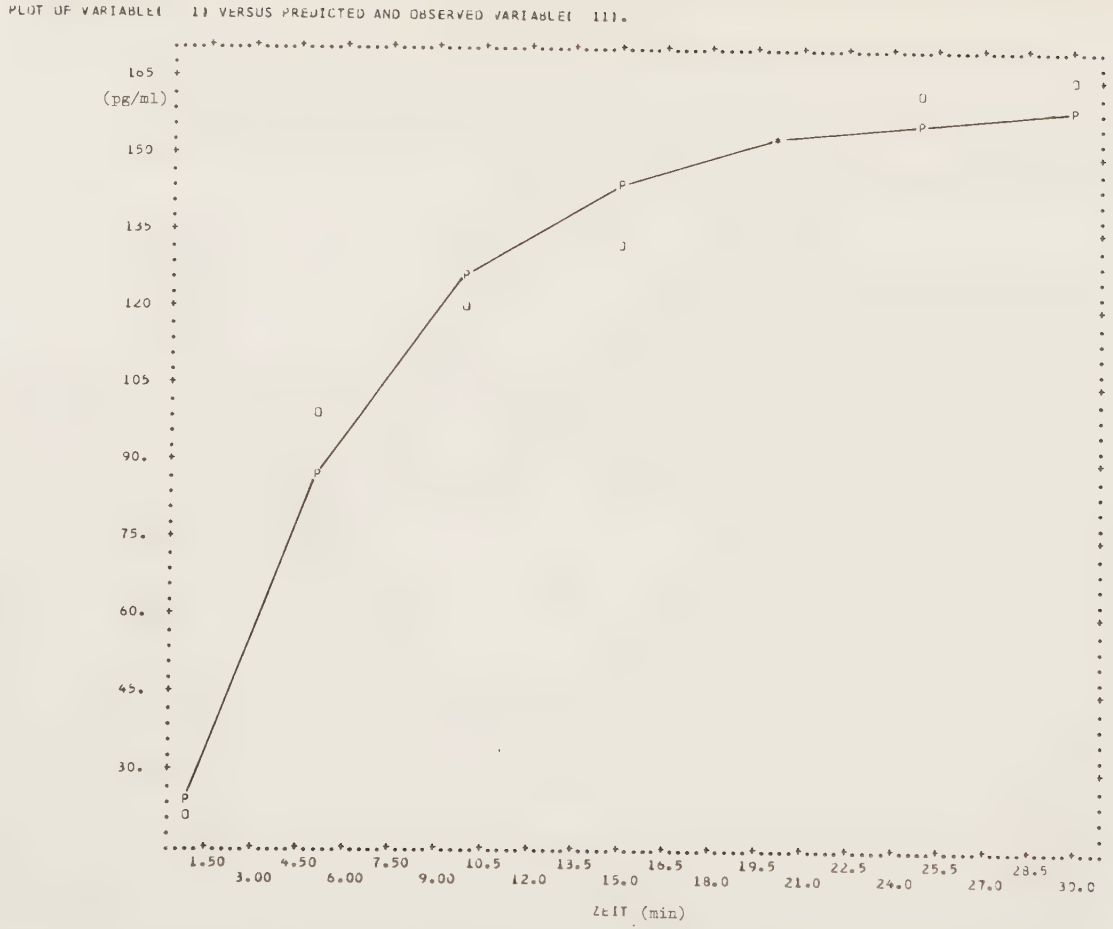


Abb. 10: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 10 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

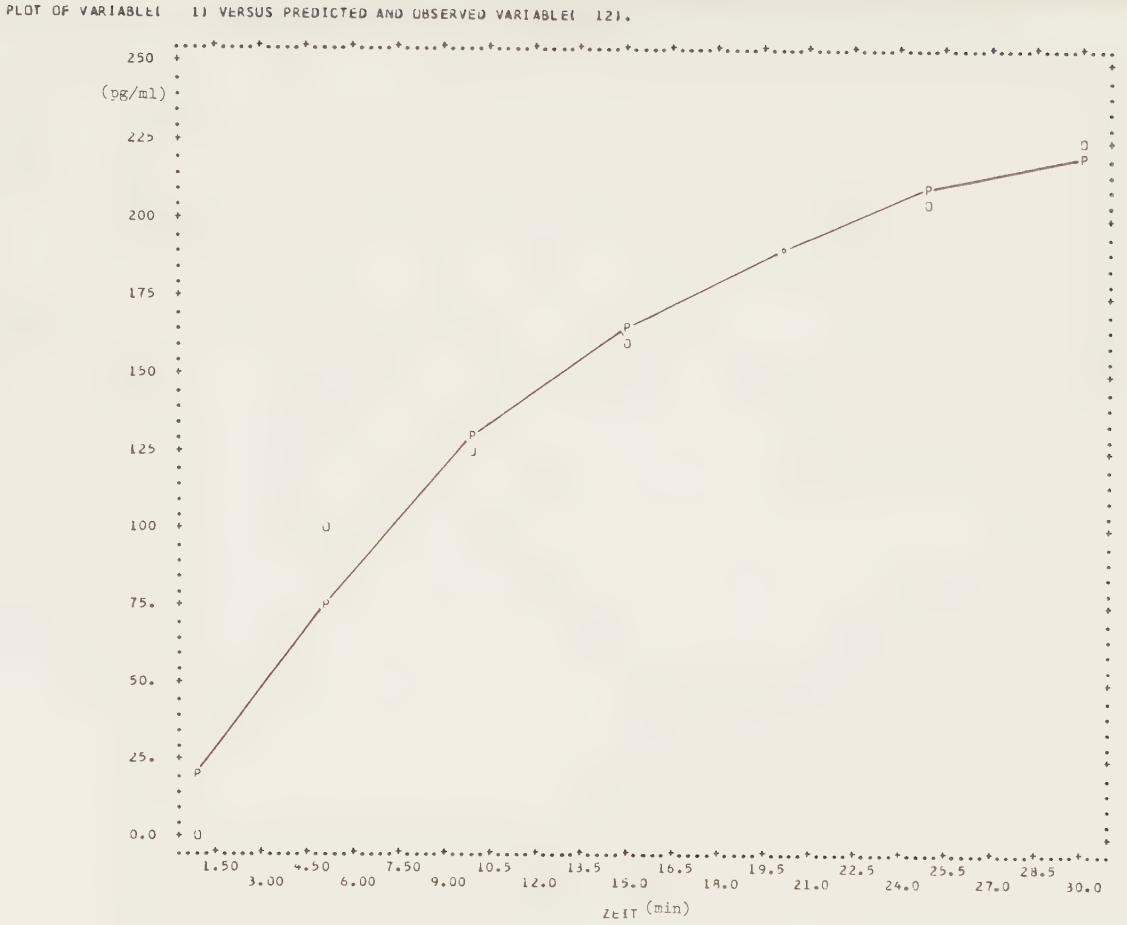


Abb. 11: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 11 nach lingualer Applikation von [illegible].

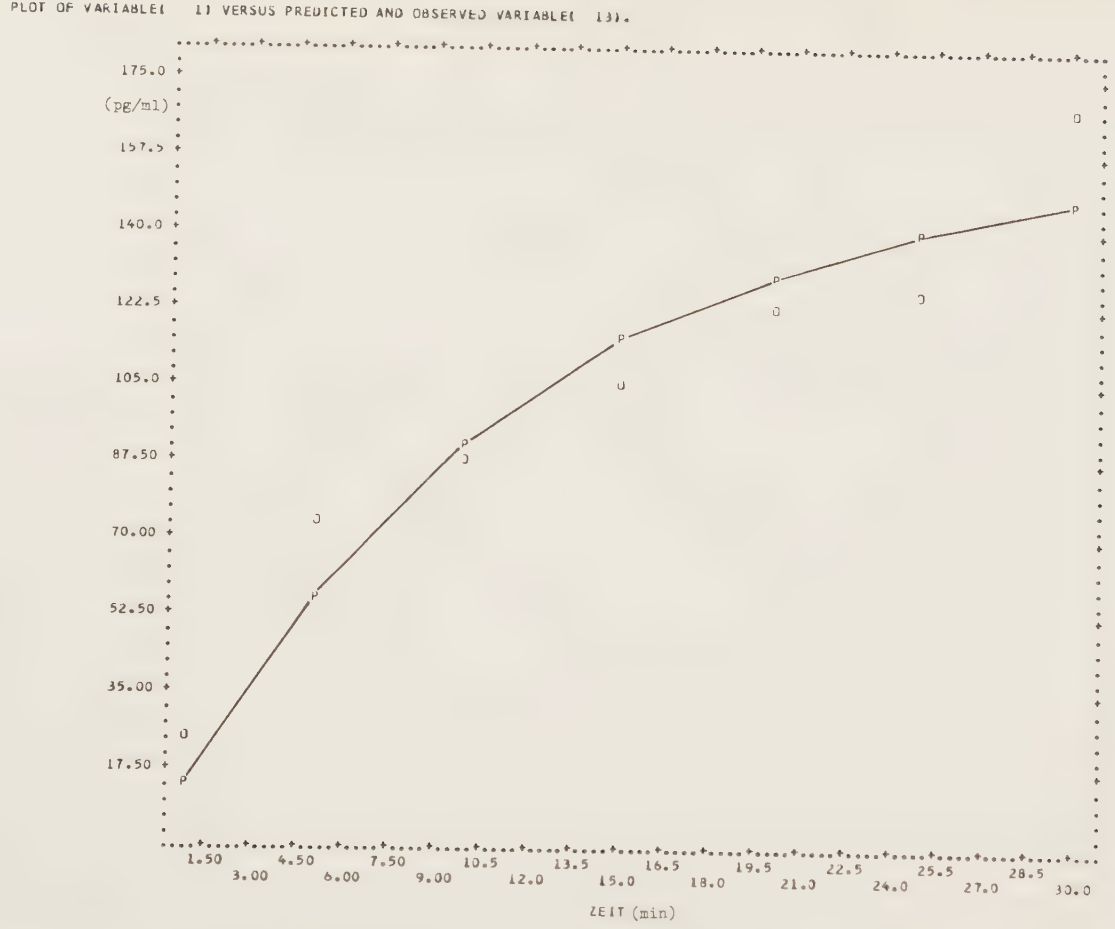


Abb. 12: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 12 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

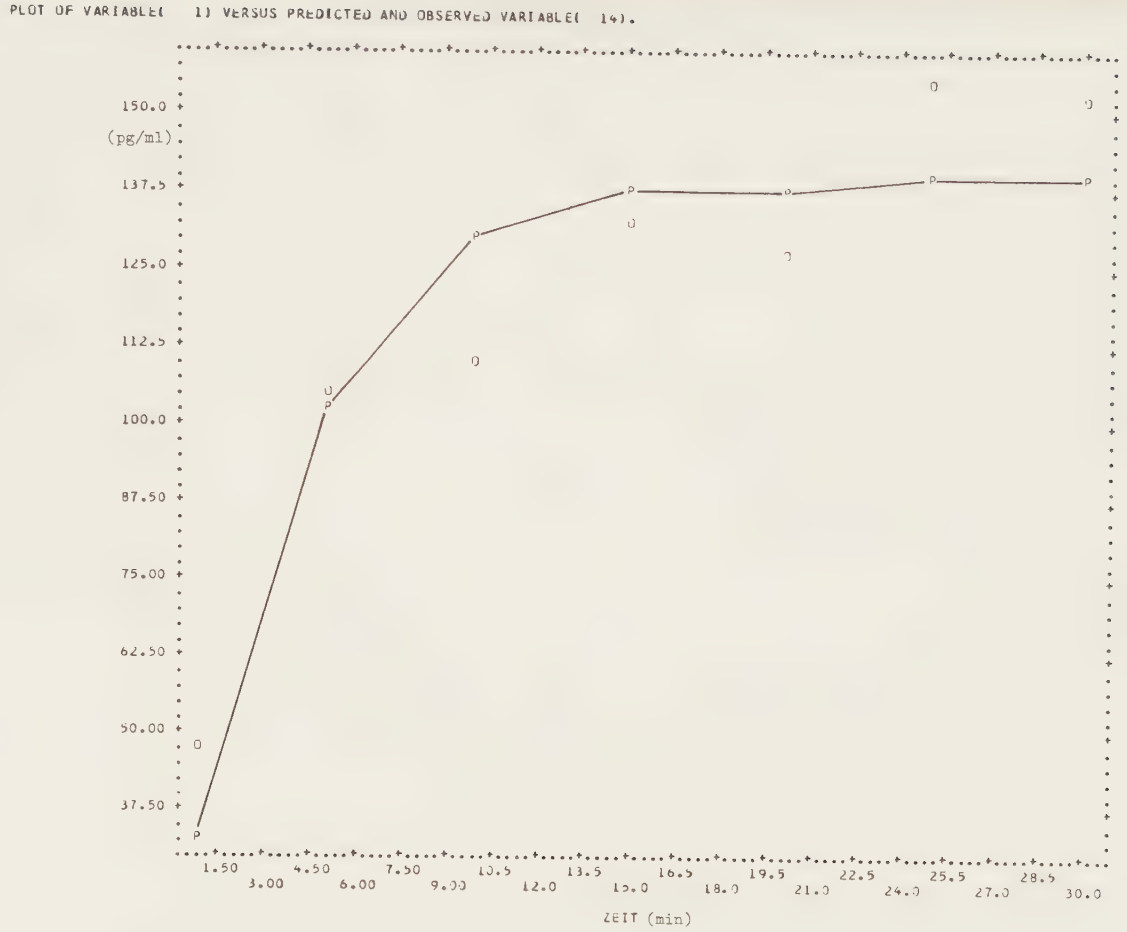


Abb. 13: Verlauf der Serumkonzentration (pg/ml) bei Tier Nr. 13 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

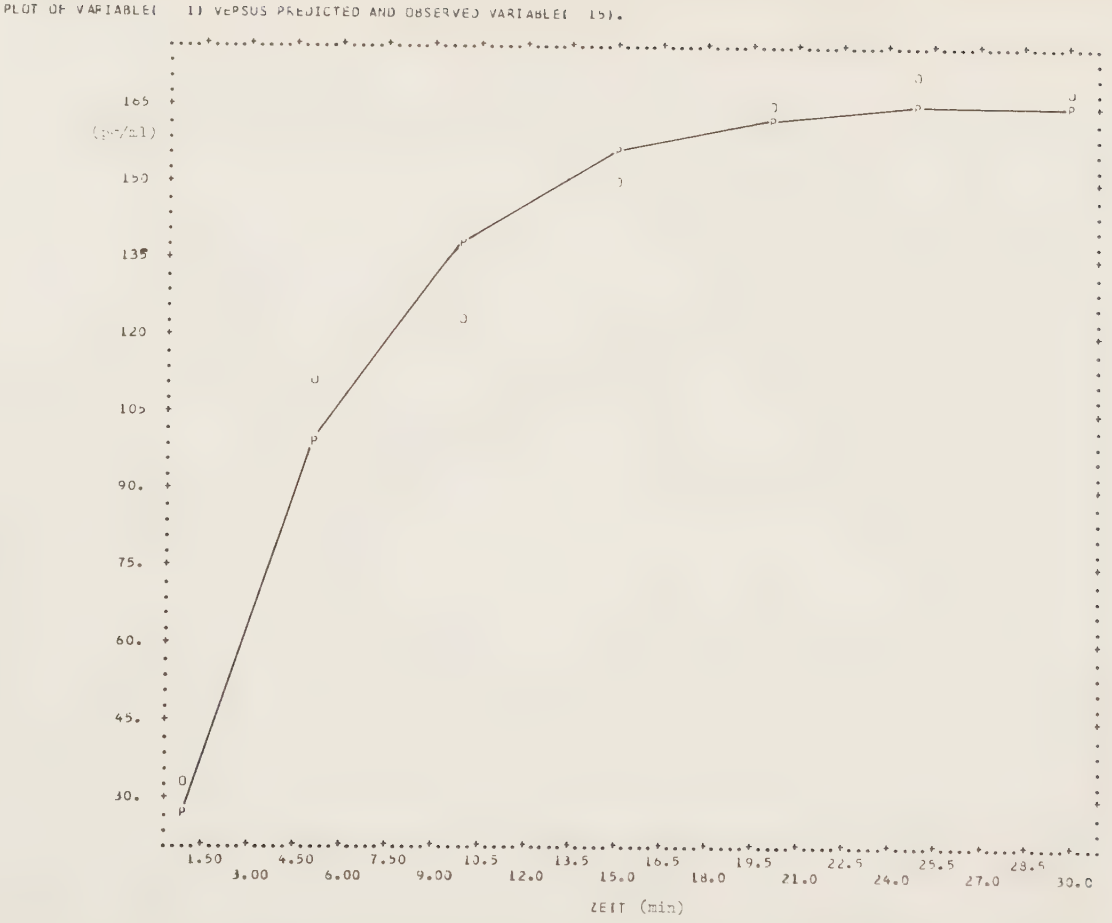


Abb.: 14: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei [illegible] nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

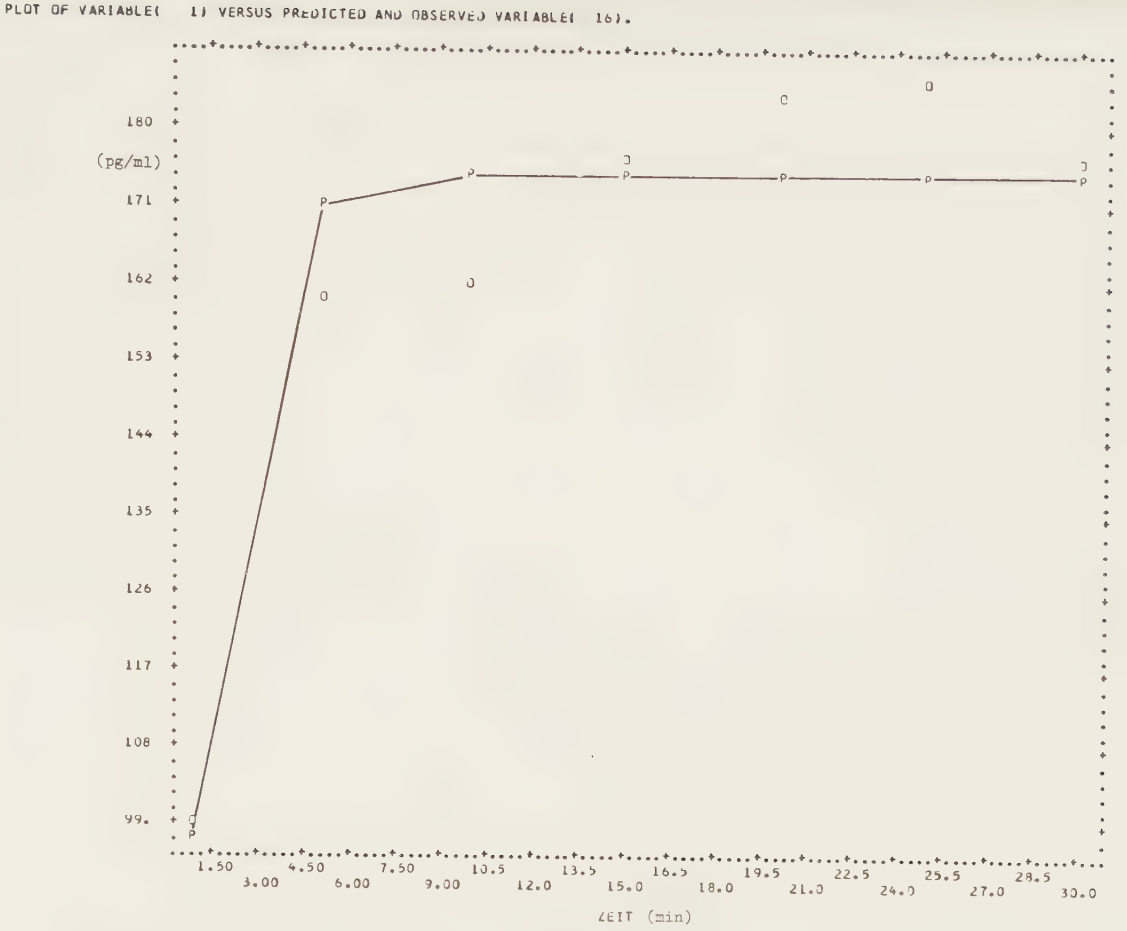


Abb. 15: Verlauf der Serumkonzentration pg/ml bei Pers. Nr. 16 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

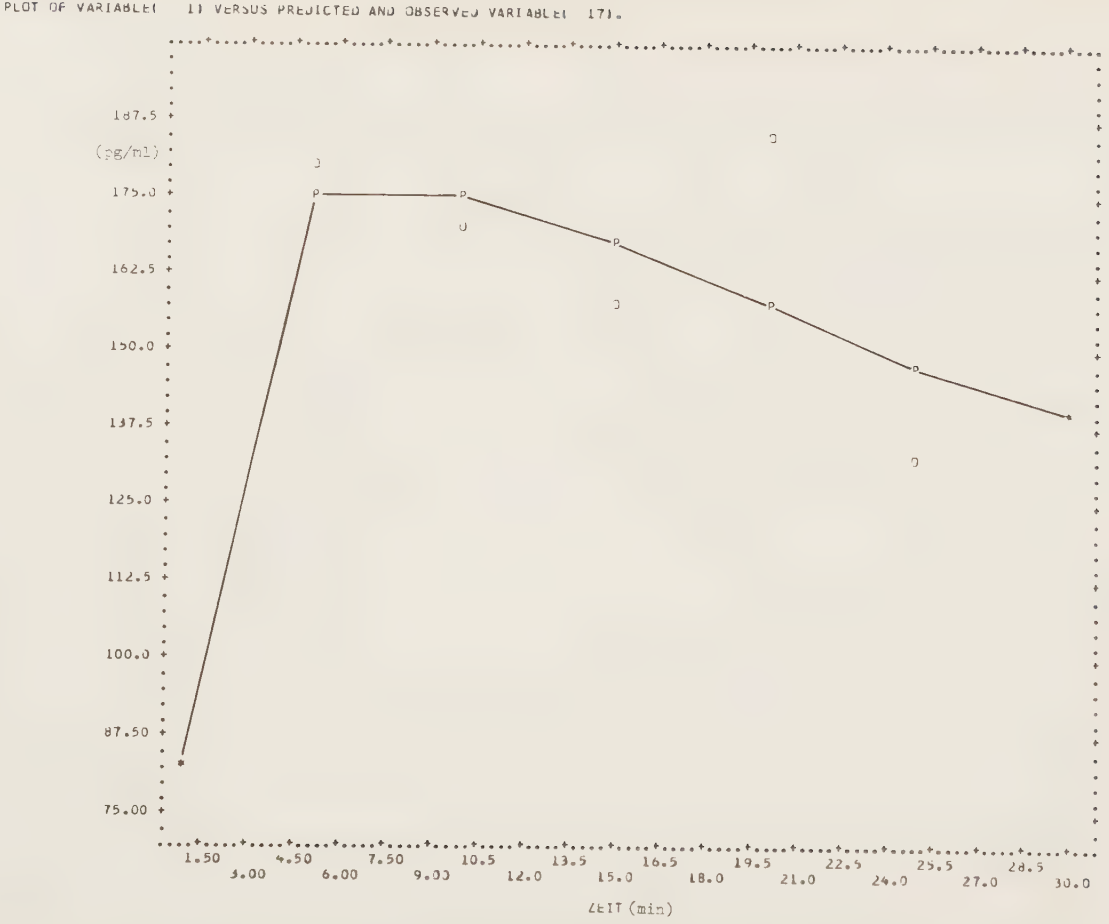


Abb.: 16: Verlauf der Serumkonzentration pg/ml bei Tier Nr. 16
nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

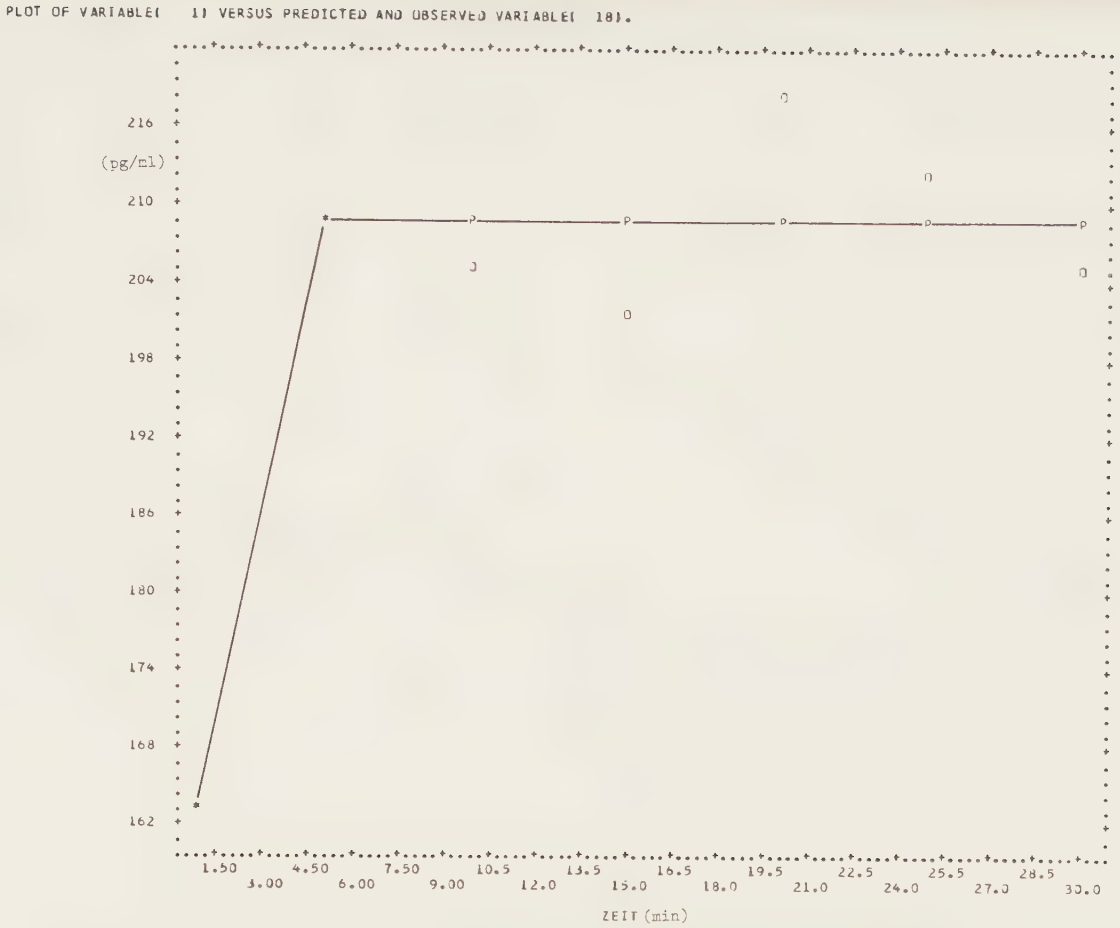


Abb.: 17: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr.
nach lingualer Applikation von [illegible]

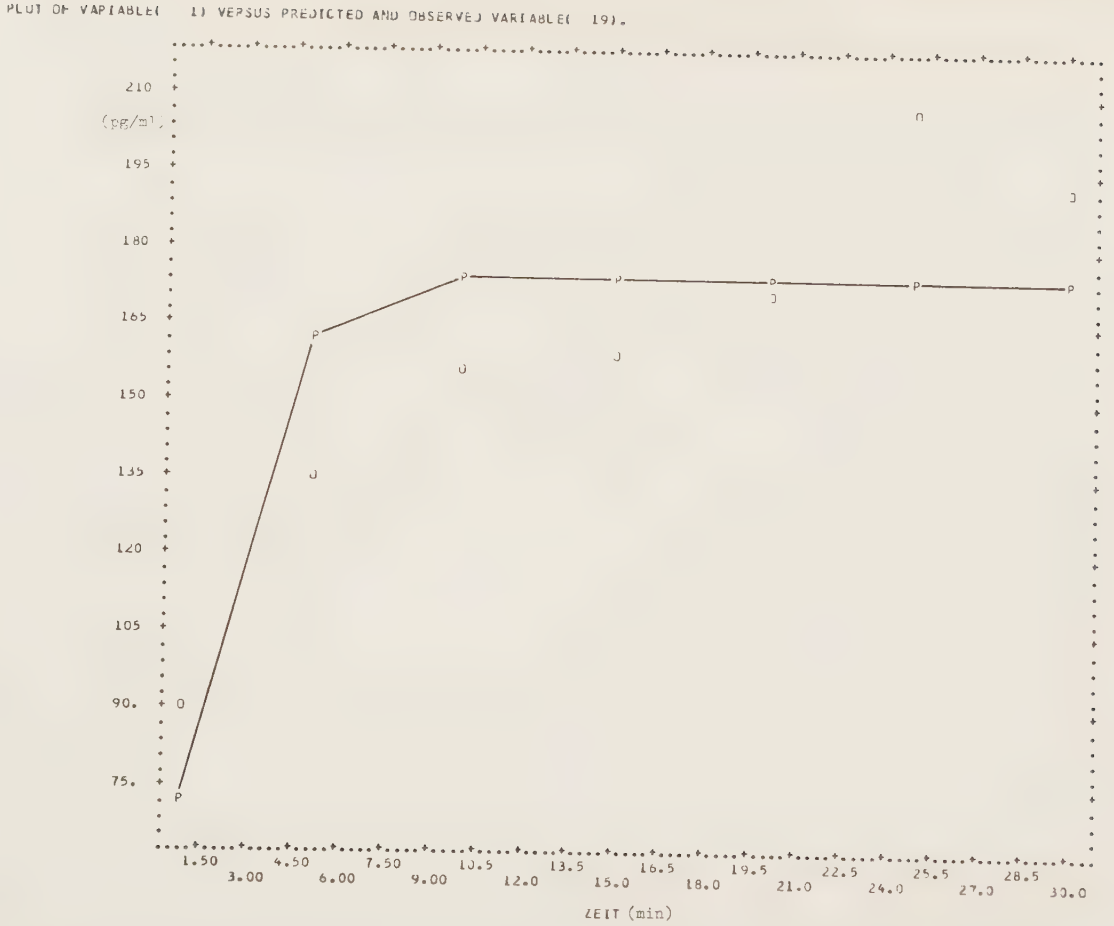


Abb.18: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 18 nach lingualer Applikation von F-Strophanthin.

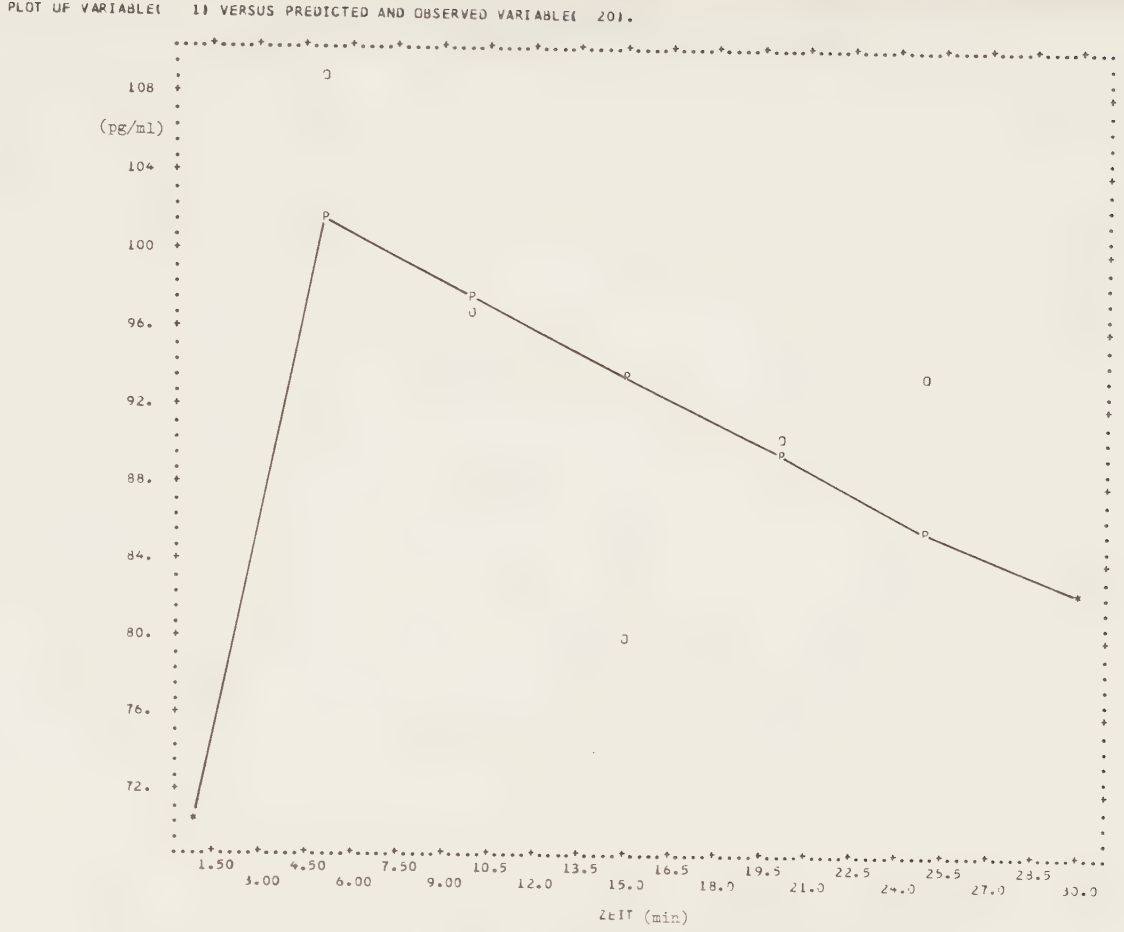


Abb. 19: Verlauf der Serumkonzentration pg/ml bei Tier Nr. 3 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

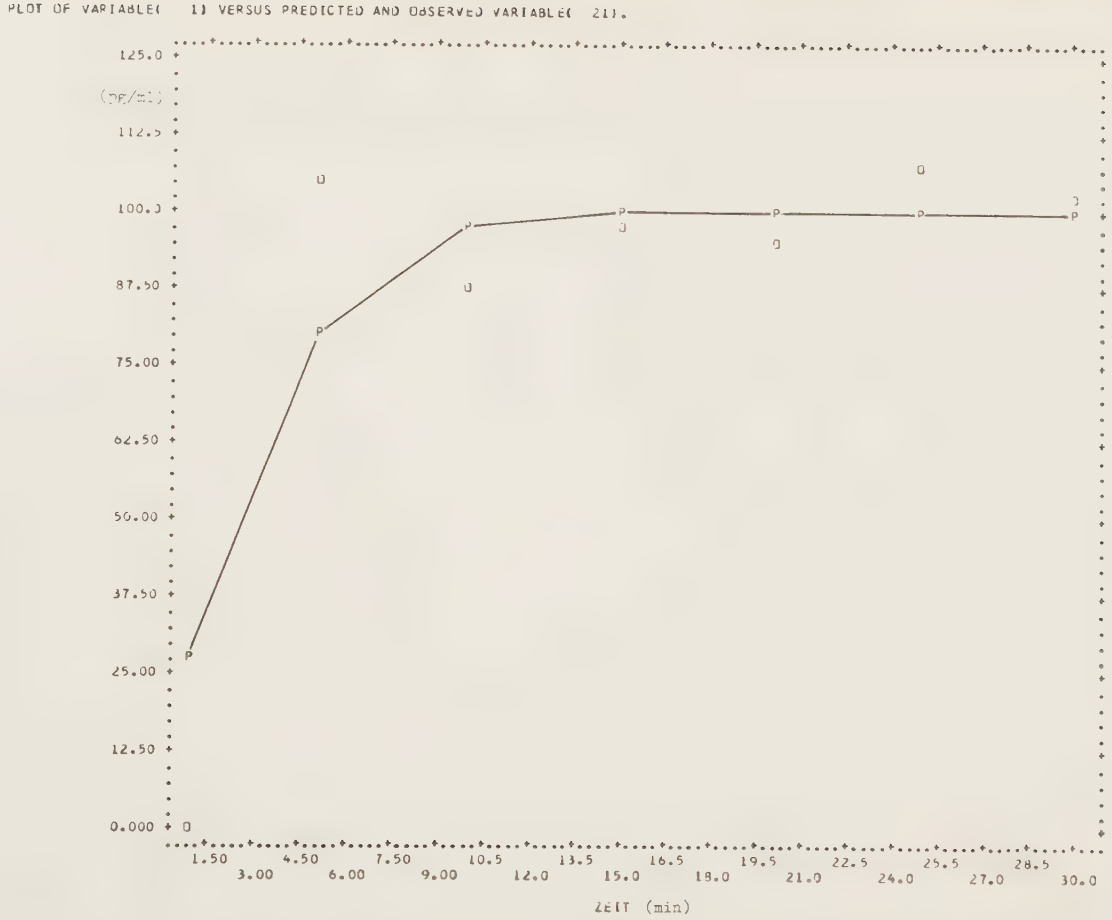


Abb. 20: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 20
nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

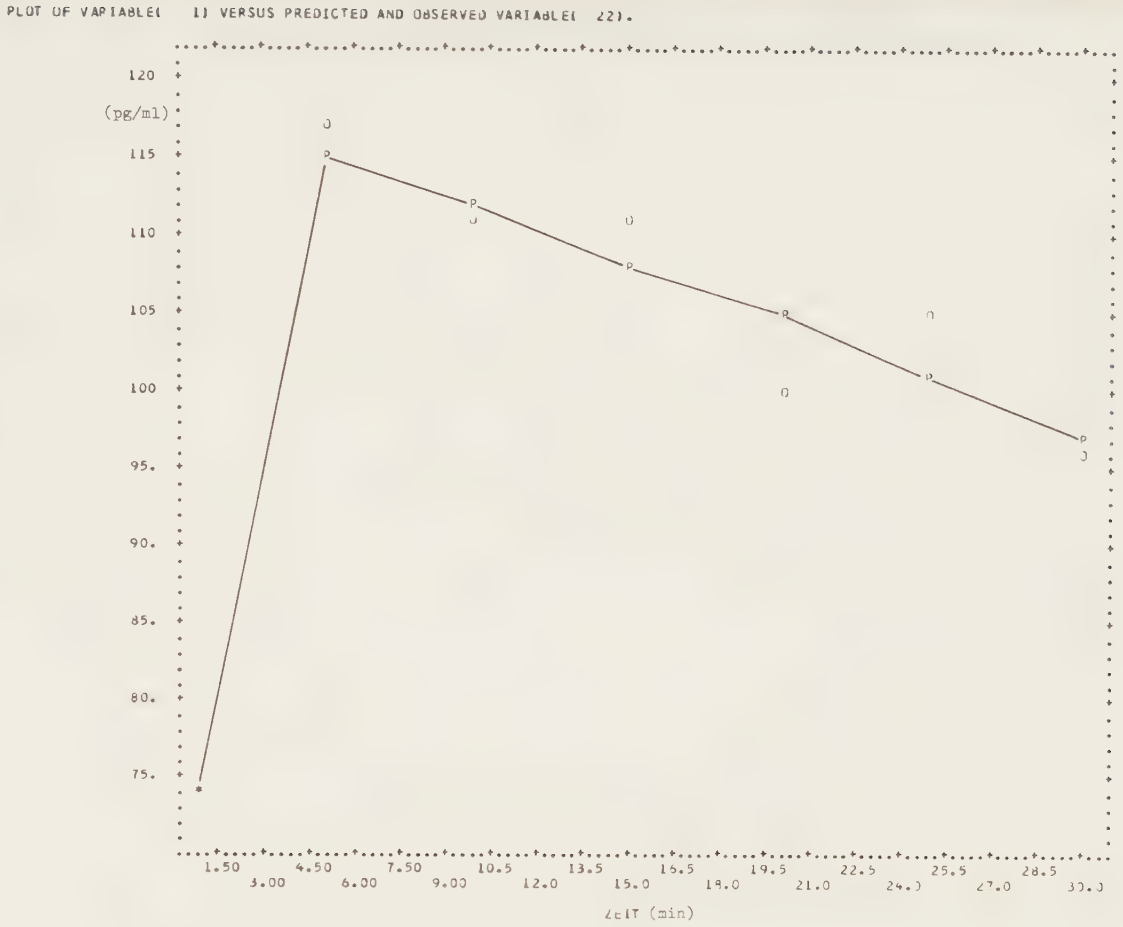


Abb. 21: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 21 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

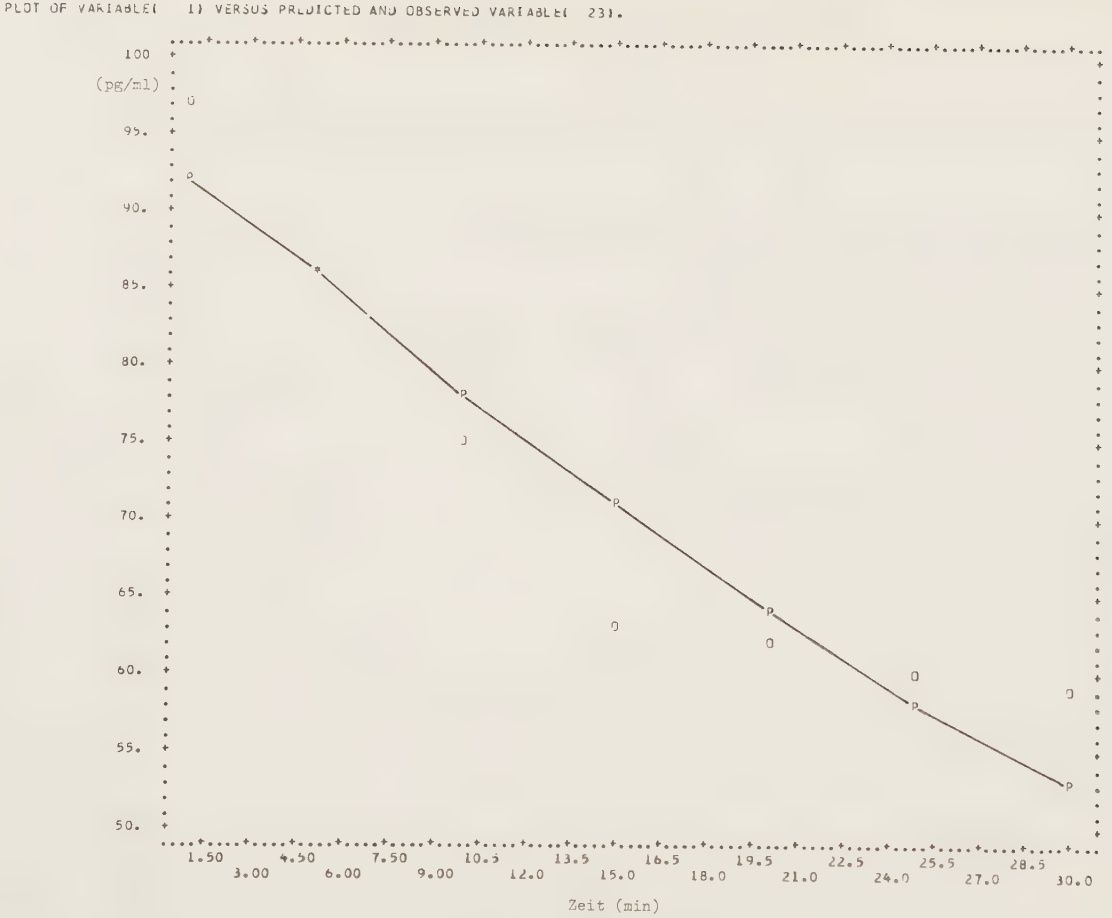


Abb. 22: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 22 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

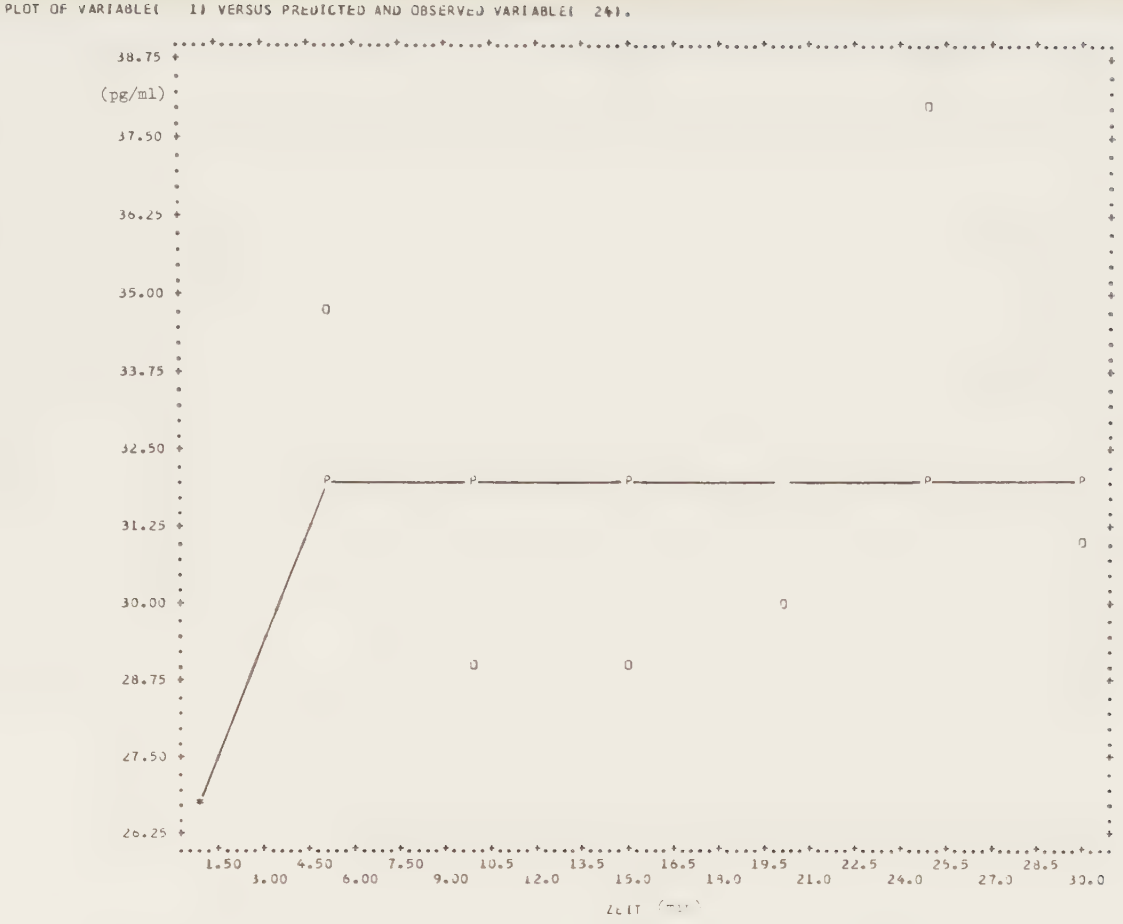


Abb. 23: Verlauf der Serumkonzentration (pg/ml) bei Tier Nr. 23 nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

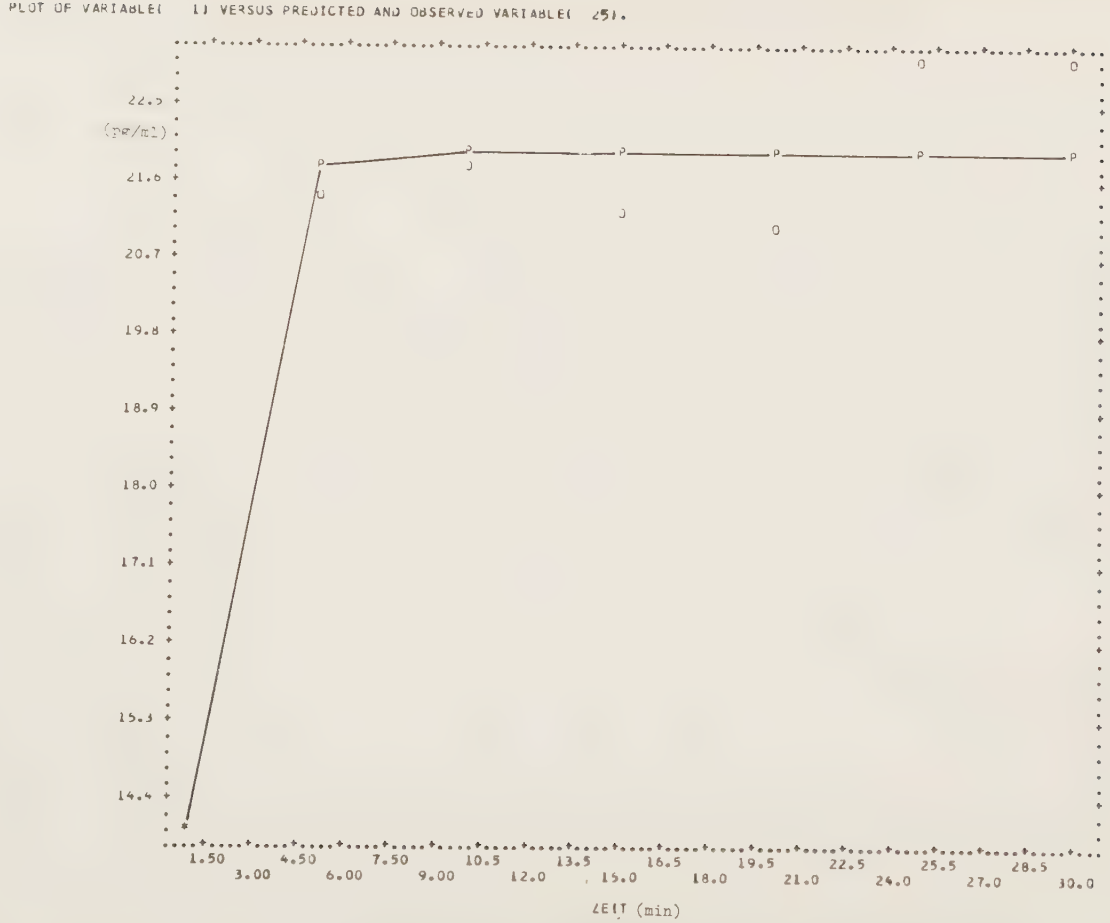


Abb. 24: Verlauf der Serumkonzentration [pg/ml] bei Tier Nr. 24
nach lingualer Applikation von g-Strophanthin.

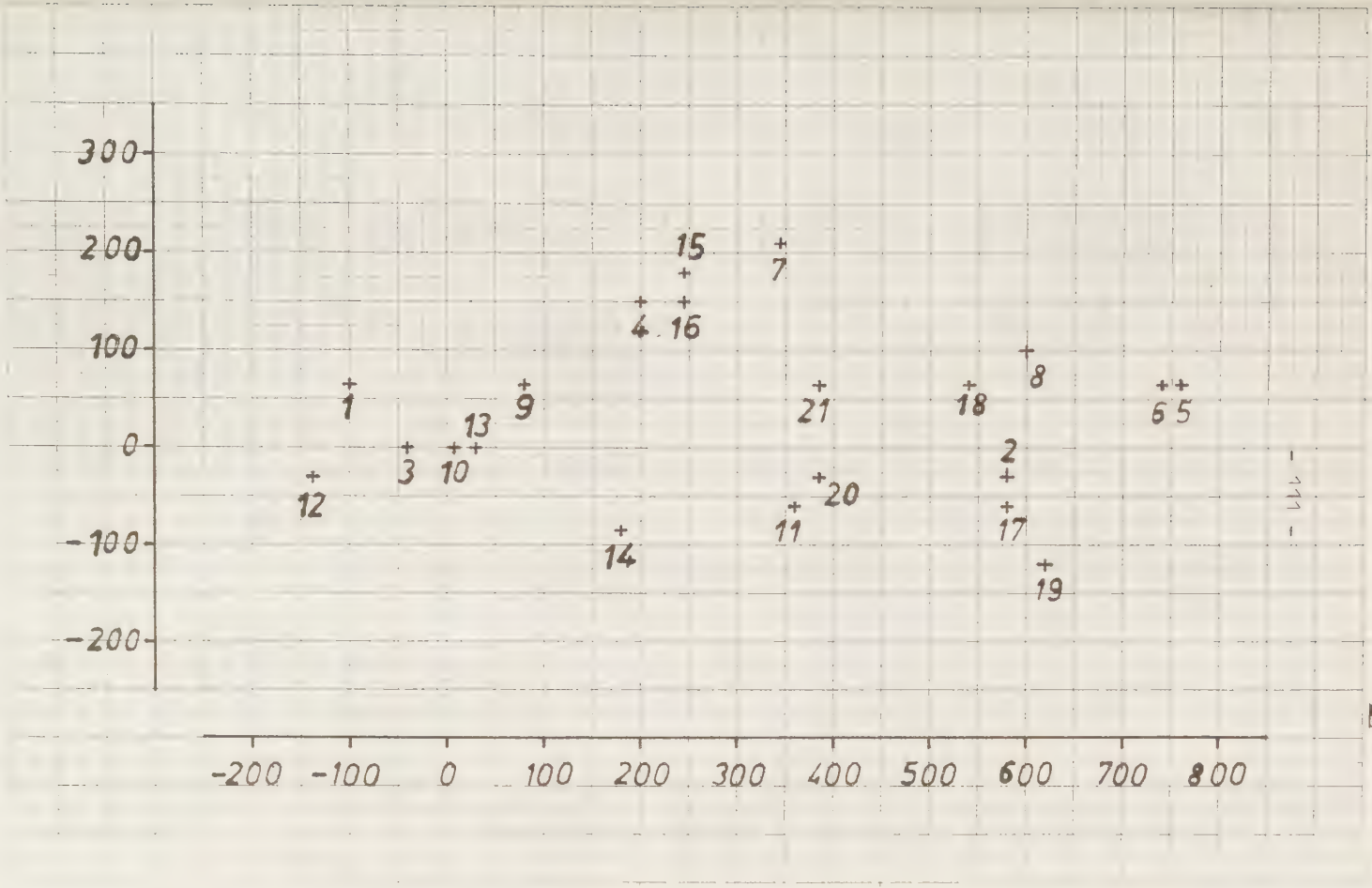


Abb. 25 Flächenprojektion der Abstandsmaße durch die Clusterzentren (K-Means-Clustering, k = 4)

8. Lebenslauf

Name	:	Brock
Vorname	:	Jürgen
Geburtstag	:	24.7.1951
Geburtsort	:	Bielefeld
Staatsangehörigkeit	:	Deutsch
Eltern	:	Prof. Dr. med. Norbert Brock Hilia Brock, geb. Priske
Hochschulberechtigung:		Allg. Hochschulreife 15.6.1970
Militärdienst	:	1.7.1970 - 30.6.1972
Studium	:	WS 1972 - WS 1976 Diplombiologie SS 1975 - SS 1977 Humanmedizin (A.L. Universität Freiburg) WS 1977 - SS 1980 Humanmedizin (Universität Düsseldorf)
Examina	:	Vordiplom Biologie 16. 4. 1975 Ärztl. Vorprüfung 23. 9. 1976 1. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 20. 9. 1977 2. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 6. 9. 1979 3. Abschnitt der Ärztl. Prüfung 21.10. 1980

Druck- + Verlagshaus
Wienand
Weyertal 59 5000 Köln 41 Tel. 443031